



| | | | |
|--|--|----|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 311/46, 311/37, C07D 333/24, 333/60, 209/18, A61K 31/18 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40064 |
| (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99) | | | |

| | |
|---|--|
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00724 | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Februar 1999 (04.02.99) | |
| (30) Prioritätsdaten: 198 04 251.5 4. Februar 1998 (04.02.98) DE | |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). | |
| (72) Erfinder; und | Veröffentlicht |
| (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLEEMANN, Heinz-Werner (DE/DE); Mainstrasse 29, D-65474 Bischofsheim (DE). LANG, Hans-Jochen (DE/DE); Rüdesheimer Strasse 7, D-65719 Hofheim (DE). SCHWARK, Jan-Robert (DE/DE); Theresenstrasse 40, D-65779 Kelkheim (DE). WEICHERT, Andreas (DE/DE); Leipziger Strasse 21, D-63329 Egelsbach (DE). FABER, Sabine (DE/DE); Wilhelmstrasse 16, D-65510 Idstein (DE). JANSEN, Hans-Willi (DE/DE); Distelweg 25, D-65527 Niedernhausen (DE). PETRY, Stefan (DE/DE); Johannesallee 12, D-65929 Frankfurt am Main (DE). | Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen. |

(54) Title: BIPHENYLSULFONYL CYANAMIDES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR UTILIZATION AS A MEDICAMENT

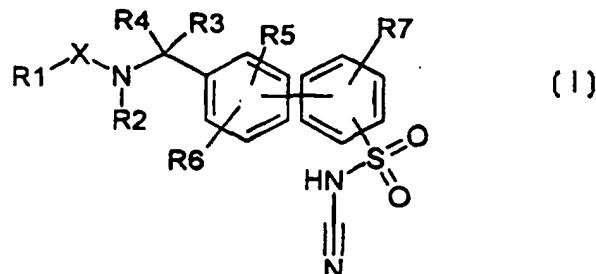
(54) Bezeichnung: BIPHENYLSULFONYLCYANAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT

(57) Abstract

The invention relates to compounds of formula (I) in which the symbols have the meanings given in the description. The compounds have excellent antiarrhythmic properties and comprise a cardioprotective component. The inventive compounds can preventively inhibit or strongly reduce the pathophysiological processes when ischaemic induced damages arise, especially during the onset of ischaemic induced cardiac arrhythmias. In addition, the inventive compounds have a strong inhibiting effect on the proliferation of cells.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), in welcher die Symbole die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, haben hervorragende antiarrhythmische Eigenschaften, sie weisen eine cardioprotektive Komponente auf. Sie können präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Darüber hinaus haben sie eine starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

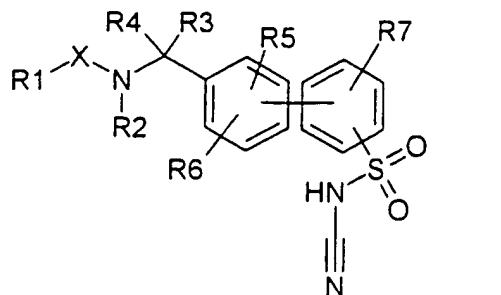
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

Biphenylsulfonylcyanamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Medikament

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



10 in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
 2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

15 3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen; oder
 4. $-C_nH_{2n-n}$ -Y,
 nn Null oder 2; und
 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

20 5. $-C_nH_{2n-n}$ -Y,
 nn Null oder 2; und
 n 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
 wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
 $-C_nH_{2n-n}$ - unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

25 1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphtyl oder 2-Naphthyl;

2. Amino;
3. N(R(22)R(23));
4. Alkoxy carbonyl;
5. COOR(16);
6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
7. (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-carbonyl, vorzugsweise Phenylacetyl;

5

R(2) 1. Wasserstoff;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
3. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;
4. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen;
5. Alkinyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
6. -C_nH_{2n-nn} -Z,
15 nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
7. -C_nH_{2n-nn} -Z,
nn Null oder 2; und
20 n 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
-C_nH_{2n-nn}- unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus
der Reihe

25

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
2. Amino;
3. N(R(22)R(23));
4. (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl;
5. COOR(16);
- 30 6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(3) und R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

5 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CF₃,
-CN, -NO₂, SO₄-R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

R(8) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, NR(11)R(12) oder

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen

10 oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, Methyl, Methoxy,
Hydroxy oder NR(11)R(12);

R(9) und R(21) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder OR(13);

15

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen gegebenenfalls
substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy; oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder
substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der
Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12);

20

R(11), R(12), R(19) und R(20) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl,
vorzugsweise Acetyl;

25 R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

X Carbonyl, -CO-NH-, -CO-CO- oder Sulfonyl;

Y und Z unabhängig voneinander

30 1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl,
1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, F, Cl, Br, I, CF₃, SO₂R(18), OR(16), NR(19)R(20), -CN, NO₂ oder CO-R(9) substituiert ist; oder wobei zwei Reste gemeinsam einen anellierten Heterocyclrest, vorzugsweise Methylendioxy, bilden.

5 3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

10 4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12) substituiert ist;

15 5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, bevorzugt Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder Indanyl;

6. einen wie unter 5. definierten Rest, substituiert mit Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

7. O-R(14);

8. O-R(17);

20 9. -SO₂-R(14);

10. Arylalkylcarbonyl, vorzugsweise Phenyl-CH₂-CO-; oder

11. Heterocycl;

R(14) und R(17) unabhängig voneinander

25 1. Wasserstoff;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen;

4. -C_nH_{2n-n} - Phenyl,

nn Null oder 2; und

30 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CF₃, SO₂R(15), OR(16), NR(11)R(12), -CN, -NO₂ oder CO-R(9); oder

5

R(15) und R(18) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, bevorzugt CF₃, oder NR(11)R(12);

10

R(16) 1. Wasserstoff,
2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy,
4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome
15 durch Fluor, ersetzt sind, bevorzugt CF₃;
5. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl,
1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, NR(19)R(20), -
20 CN, NO₂ substituiert ist;

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder CO-OR(24);

25 R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder
-C_nH_{2n} – Phenyl mit n gleich 1, 2, 3 oder 4;

q unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

30 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) mit

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle
5 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen; oder

4. $-C_nH_{2n-nn}-Y$,
nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
10 gleich 2 ist;

5. $-C_nH_{2n-nn}-Y$,
nn Null oder 2; und
n 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich 1 ist, wenn nn
gleich 2 ist;
15 wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
 $-C_nH_{2n-nn}-$ unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus
der Reihe

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt
Phenyl, 1-Naphtyl oder 2-Naphthyl;

20 2. Amino;

3. NR(22)R(23);

4. Alkoxy carbonyl;

5. COOR(16);

6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

25 7. (C_6-C_{14}) -Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-carbonyl, vorzugsweise Phenylacetyl;

R(2) 1. Wasserstoff;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 5 C-Atomen;

3. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle
30 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

4. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen;

5. Alkinyl mit 2, 3, 4, oder 5 C-Atomen;
6. $-C_nH_{2n-nn}-Z$,
nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
7. $-C_nH_{2n-nn}-Z$,
nn Null oder 2; und
n 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiseitigen Rest
- $C_nH_{2n-nn}-$ unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe
 1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
 2. Amino;
 3. $N(R(22)R(23))$;
 4. (C_1-C_4) -Alkoxy carbonyl;
 5. $COOR(16)$;
 6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

20 R(3) und R(4) unabhängig voneinander
Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen;

R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander
Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, CF_3 ,
25 -CN, SO_4 -R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

R(8) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, $NR(11)R(12)$ oder
Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder
verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF_3 , Methyl, Methoxy,
30 Hydroxy oder $NR(11)R(12)$;

R(9) und R(21) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder OR(13);

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen gegebenenfalls substituiert mit
5 (C₁-C₄)-Alkoxy; oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1
oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃,
Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12);

R(11), R(12), R(19) und R(20) unabhängig voneinander

10 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl,
vorzugsweise Acetyl;

R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

15 X Carbonyl, -CO-NH-, -CO-CO- oder Sulfonyl;

Y und Z unabhängig voneinander

1. Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen
20 oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen, Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, F, Cl, Br, CF₃,
SO₂R(18), OR(16), NR(19)R(20), -CN oder CO-R(9) substituiert ist;
oder wobei zwei Reste gemeinsam einen anellierten Heterocyclrest,
vorzugsweise Methylendioxy, bilden;
- 25 3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;
4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit 1 oder 2 gleichen oder
verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, Methoxy,
Hydroxy oder NR(11)R(12) substituiert ist;
5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, bevorzugt
30 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder
Indanyl;

- 6. einen wie unter 5. definierten Rest, substituiert mit Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
- 7. O-R(14);
- 8. O-R(17);
- 5 9. -SO₂-R(14);
- 10. Arylalkylcarbonyl, vorzugsweise Phenyl-CH₂-CO-; oder
- 11. Heterocycll;

R(14) und R(17) unabhängig voneinander

- 10 1. Wasserstoff;
- 2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- 3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
- 4. -C_nH_{2n-nn} - Phenyl,
nn Null oder 2; und
- 15 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
gleich 2 ist;
- 5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe
Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, CF₃, SO₂R(15), OR(16),
20 NR(11)R(12), -CN, oder CO-R(9); oder

R(15) und R(18) unabhängig voneinander

- Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein
bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, bevorzugt CF₃, oder
25 NR(11)R(12);

- R(16) 1. Wasserstoff,
- 2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
- 3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy,
- 30 4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome
durch Fluor, ersetzt sind, bevorzugt CF₃;

10

5. Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NR(19)R(20), - CN, substituiert ist;

5

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder CO-OR(24);

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder -C_nH_{2n} – Phenyl mit

10 n gleich 1, 2 oder 3;

q unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) mit

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen,

20 2. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen,

3. -C_nH_{2n-n} - Y;

Y 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe

25 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, Cyano, CF₃, Hydroxy, NO₂, SO₂R(18), OR(16), SCF₃, NR(19)R(20), CO-R(9);

3. OR(14), oder

4. SO₂-R(14);

30 5. 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit einem Rest

aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, SO₂R(18), OR(16), NR(19)R(20) oder CO-R(9) substituiert ist;

7. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen; vorzugsweise Thienyl, Benzothiophenyl, Indolyl oder Furyl;

8. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy oder N(CH₃)₂ substituiert ist;

10 9. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

15

4. -C_nH_{2n-nn}-Y,

Y 1. Phenyl;

2. OR(14); oder

3. Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl;

20

nn Null oder 2; und

n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist; worin 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest -C_nH_{2n-nn}- unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

25

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphtyl oder 2-Naphthyl; oder Phenylacetyl;
2. Amino;
3. NR(22)R(23); oder
4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

30

R(2) 1. Wasserstoff

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
3. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;
4. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;
5. Alkinyl mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen
6. $-C_nH_{2n-n}$ - Z;

Z

1. Phenyl;
2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, Br, CF_3 , $SO_2R(18)$, $OR(16)$, Nitro, Cyano, $NR(19)R(20)$, $CO-R(9)$, oder wobei zwei Reste gemeinsam einen Methylendioxy-Rest bilden;
3. 1-Naphthyl, oder 2-Naphthyl;
4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, $OR(16)$, Nitro, Cyano, $NR(19)R(20)$ oder $CO-R(9)$ substituiert ist;
5. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, vorzugsweise Benzimidazolyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolidine-1-carbonyl-4,5-dihydro-isoxazolyl, Benzofuranyl, beispielsweise 1,3-Dihydro-1-oxo-Benzo[c]furanyl, Quinazolinyl; beispielsweise 3,4-Dihydroquinazolinyl;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF_3 , CH_3 , Methoxy, Hydroxy oder $N(CH_3)_2$ substituiert ist;
7. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen; vorzugsweise, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder Indanyl;
8. einen wie unter 7. definierten Rest, der mit Phenyl

substituiert ist; vorzugsweise Phenylcyclopentyl;

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2 oder 3, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
gleich 2 ist;

5

7. $-C_nH_{2n-nn}$ -Z,

Z 1. Phenyl;

10

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3
gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, CF₃,
SO₂R(18), -OR(16), Nitro, Cyano, NR(19)R(20) oder CO-
R(9) substituiert ist;

nn Null oder 2; und

15

n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest

$-C_nH_{2n-nn}$ - unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus
der Reihe

1. (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl;

20

2. COOR(16); oder

3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

8. $-C_nH_{2n}$ -OR(17);

n Null, 1, 2 oder 3;

25

R(3) und R(4)

Wasserstoff oder Methyl;

R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

30

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, CN, SO₂-R(8),
CO-R(21) oder O-R(10);

R(8) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, N(CH₃)₂ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder N(CH₃)₂;

5

R(9) und R(21) unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder OR(13);

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert mit
10 (C₁-C₄)-Alkoxy, oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit
einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder N(CH₃)₂;

R(11) und R(12) unabhängig voneinander
15 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl,
vorzugsweise Acetyl;

R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

X Carbonyl, -CO-CO-, -NH-CO- oder Sulfonyl;
20
R(14) 1. Wasserstoff;
2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
4. -C_nH_{2n-nn} - Phenyl,
25 nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
gleich 2 ist;
5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe
30 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, CF₃, SO₂R(15), OR(16),
NR(11)R(12), -CN, oder CO-R(9);

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder N(CH₃)₂;

R(16) 1. Wasserstoff,
5 2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy,
4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome
durch Fluor, ersetzt sind, bevorzugt CF₃;
5. Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
10 6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NR(19)R(20), -
CN, substituiert ist;

R(17) 1. Wasserstoff;
15 2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
3. Alkenyl mit 2, 3, oder 4 C-Atomen;
4. -C_nH_{2n-n} - Phenyl,
nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
20 gleich 2 ist;
5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
ist mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F,
Cl, Br, CF₃, SO₂R(15), OR(16), NR(11)R(12), -CN, oder CO-R(9); oder

25 R(18) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein
bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, bevorzugt CF₃, oder
NR(11)R(12);

R(19) und R(20) unabhängig voneinander

30 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl,
vorzugsweise Acetyl;

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder CO-OR(24);

5 R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder
-C_nH_{2n} – Phenyl mit n gleich 1 oder 2;

q unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

10 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) mit

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen,
15 2. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen,
3. -C_nH_{2n-nn} - Y;
Y 1. Phenyl;
2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder
5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe
20 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, Cyano, CF₃,
Hydroxy, NO₂, SO₂R(18), OCH₃, OCF₃, SCF₃, N(CH₃)₂,
NH-CO-CH₃, CO-R(9), Phenoxy oder Phenoxy, einfach
oder mehrfach substituiert mit Halogen, bevorzugt Cl
oder F, substituiert ist;
25 3. OR(14), oder
4. SO₂-R(14);
nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
gleich 2 ist;
30 4. -C_nH_{2n-nn} - Y,
Y 1. Phenyl;

2. OR(14); oder
3. Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl;
- nn Null oder 2; und
- n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist; worin 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest -C_nH_{2n-nn}- unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe
 1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, bevorzugt Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl; oder Phenylacetyl;
 2. Amino;
 3. NR(22)R(23); oder
 4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
5. -C_nH_{2n}-Y;
 - Y 1. 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
 2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, SO₂R(18), OCH₃, N(CH₃)₂ oder CO-R(9) substituiert ist;
 3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen; vorzugsweise Thienyl, Benzothiophenyl, Indolyl oder Furyl;
 4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy oder N(CH₃)₂ substituiert ist;
 5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
- n Null, 1, 2, 3 oder 4 ;
6. -C_nH_{2n}-OR(14);
- n Null 1 oder 2;

R(2) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

5 3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;

4. Alkinyl mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen

5. $-C_nH_{2n-nn}$ - Z;

Z 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, Br, CF_3 , $SO_2R(18)$, $-OCH_3$, $-O(C_2H_4)OCH_3$, Ethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, $N(CH_3)_2$, $-NH-CO-CH_3$, $CO-R(9)$, Phenoxy oder Phenoxy, einfach oder mehrfach substituiert mit Halogen, bevorzugt Cl oder F, substituiert ist; oder wobei zwei Reste gemeinsam einen Methylendioxy-Rest bilden;

15 nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2 oder 3, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

20 6. $-C_nH_{2n-nn}$ - Z,

Z 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, $-OCH_3$, $-O(C_2H_4)OCH_3$, Ethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, $N(CH_3)_2$ oder $CO-R(9)$ substituiert ist;

25 nn Null oder 2; und

n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist; wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest $-C_nH_{2n-nn}$ - unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus

der Reihe

1. (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl;
2. COOR(16); oder
3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

5

7. $-C_nH_{2n}$ -Z;

Z

1. 1-Naphthyl, oder 2-Naphthyl;
2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, OCH_3 , $-O(C_2H_4)OCH_3$, Ethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, $N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$ oder $CO-R(9)$ substituiert ist;
3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, vorzugsweise Benzimidazolyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolidine-1-carbonyl-4,5 dihydro-isoxazolyl, Benzofuranyl, beispielsweise 1,3-Dihydro-1-oxo-Benzo[c]furanyl, Quinazolinyl; beispielsweise 3,4-Dihydroquinazolinyl;
4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF_3 , CH_3 , Methoxy, Hydroxy oder $N(CH_3)_2$ substituiert ist;
5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen; vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder Indanyl;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit Phenyl substituiert ist; vorzugsweise Phenylcyclopentyl;

n Null, 1, 2 oder 3;

8. $-C_nH_{2n}$ -OR(17);

n 2 oder 3;

30

R(3) und R(4)

Wasserstoff;

R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

5 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, SO₂-R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

R(8) Methyl oder N(CH₃)₂;

R(9) und R(21) unabhängig voneinander

10 Wasserstoff, Methyl oder OR(13);

R(10) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, gegebenenfalls substituiert mit Methoxy, oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder N(CH₃)₂;

15

R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

X Carbonyl, -CO-CO-, -NH-CO- oder Sulfonyl;

20 R(14) 1. Wasserstoff;
2. Methyl oder Ethyl;
3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Allyl;
4. -C_nH_{2n} - Phenyl mit n gleich Null oder 1;
5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
25 ist mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, SO₂R(15), OCH₃, N(CH₃)₂ oder CO-R(9); oder
6. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(15) Methyl oder N(CH₃)₂;

30

R(16) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen, bevorzugt Methyl oder

tert.-Butyl

R(17) 1. Wasserstoff;
 2. Methyl;
 5 3. $-C_nH_{2n}$ - Phenyl mit n gleich Null oder 1;
 4. einen wie unter 3. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
 ist mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F,
 Cl, CF_3 , $SO_2R(15)$, OCH_3 , $N(CH_3)_2$ oder $CO-R(9)$; oder
 5. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen;

10

R(18) Methyl, CF_3 , Amino oder $N(CH_3)_2$;

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder $CO-OR(24)$;

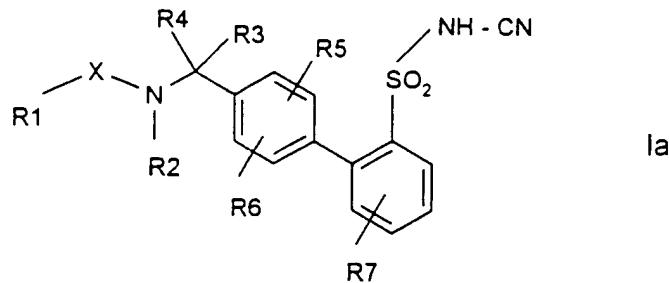
15

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder
 $-C_nH_{2n}$ - Phenyl mit n gleich 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

20

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel Ia,



wobei die Reste X und R(1) bis R(7) die oben genannte Bedeutung haben, sowie

25 deren physiologisch verträglichen Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und/oder Ia, worin die Reste X,

R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6) und R(7) eine der in den Beispielen 1-568 beschriebene Bedeutung haben.

Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I

5 vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

Sowohl Alkyl, Alkenyl als auch Alkinyl können unabhängig voneinander geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind,

10 zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxy carbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind.

Beispiele für Alkylreste mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl,

15 Isohexyl, 3-Methylpentyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl.

Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl (Allyl), Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 2-Butenyl, 2-Methyl-2-propenyl. Die Alkenylreste können auch zwei oder mehrere Doppelbindungen enthalten, wie zum Beispiel Butadienyl oder

20 $(CH_3)_2C=CH-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$.

Beispiele für Alkinylreste sind Ethinyl, der 2-Propinyl (Propargyl) oder der 3-Butinyl. Die Alkinylreste können auch zwei oder mehrere Dreifachbindungen enthalten.

25 Cycloalkyl umfasst gesättigte und teilweise ungesättigte Cycloalkylreste, die mono-, bi- oder auch tricyclisch sein können. Beispiele für solche Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin und Indanyl, die alle auch zum Beispiel durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C₁-C₄)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, 30 substituiert sein können. Beispiele für solche substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl.

Arylgruppen mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Antryl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind.

5 Heteroarylreste und Heterocyclreste leiten sich bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen, die ein oder zwei oder drei, insbesondere ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Heteroatome enthalten. Soweit nicht

10 anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch. Die Ringe sind bevorzugt 5-Ringe, 6-Ringe oder 7-Ringe. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können,

15 sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-

20 Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in

25 maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-Ringe in monocyclischen

30 und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein.

Die von diesen Heterocyclen abgeleiteten Reste können über jedes geeignete Kohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, die an einem Ring-Stickstoffatom ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten tragen, zum Beispiel Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Morpholin, Piperazin etc., können auch über ein Ring-5 Stickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Beispielsweise kann ein Thienylrest als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidylrest, 2-Piperidylrest, 3-Piperidylrest oder 10 4-Piperidylrest, ein Thiomorpholinrest als 2-Thiomorpholinylrest, 3-Thiomorpholinylrest oder 4-Thiomorpholinylrest (= Thiomorpholinorest). Ein über ein Kohlenstoffatom gebundener Rest, der sich vom 1,3-Thiazol oder vom Imidazol ableitet, kann über die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein.

15 Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position 20 und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder 25 in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position. Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weiterere Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclus 30 wie auch Substituenten an einem Carbocyclus können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum

Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-kondensierte Ringe vorliegen können. Als Substituenten an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclus kommen insbesondere zum Beispiel unsubstituierte (C₁-C₅)-Alkylreste und arylsubstituierte Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie CO-(C₁-C₅)-Alkyl,

5 oder Sulfonylreste wie SO₂-(C₁-C₅)-Alkyl in Betracht. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide oder als Quartärsalze mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

10 Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl.

15 Die Heteroarylreste können auch ganz oder teilweise hydriert sein. Beispielsweise seien Pyrrolidine-1-carbonyl-4,5 dihydro-isoxazolyl, 1,3-Dihydro-1-oxo-Benzo[c]furanyl oder 3,4-Dihydroquinazolinyl genannt.

Phenylreste, Naphthylreste und heterocyclische Reste, zum Beispiel

20 Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen

25 Substituenten auftreten. Sind zum Beispiel in Arylresten wie zum Beispiel Phenylresten und/oder in heterocyclischen Resten Phenylreste, Phenoxyreste, Benzylreste oder Benzyloxyreste als Substituenten vorhanden, so kann in diesen der Benzolring auch wiederum unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert

30 sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan, Hydroxycarbonyl, ((C₁-C₄)-Alkoxy)carbonyl,

Aminocarbonyl, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-((C₁-C₄)-alkyl)amino und ((C₁-C₄)-Alkyl)carbonylamino.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 5

3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Tolyl (= Methylphenyl) ist 2-Tolyl, 3-10 Tolyl oder 4-Tolyl. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden, in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-15 Position.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen 20 der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Enantiomeren und Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen 25 Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen 30 Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach

üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung

5 eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

10 Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze,

15 Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt

20 protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure,

25 Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoësäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und

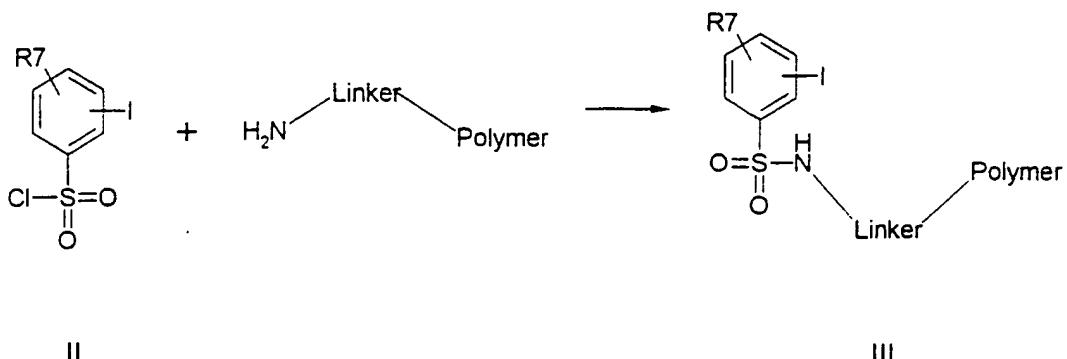
30 basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus

den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.

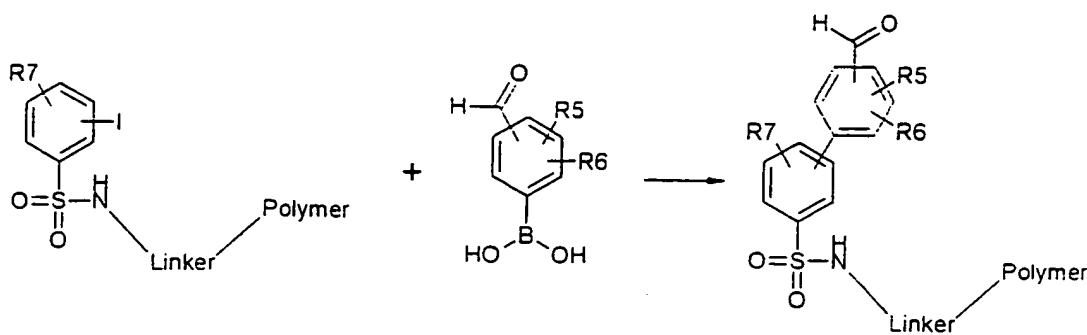
- 5 Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen. Unter physiologisch verträglichen Salzen von Verbindungen der
- 10 Formel (I) werden beispielsweise deren organische als auch anorganische Salze, wie sie in Remington's Pharmaceutical Sciences (17. Auflage, Seite 1418 (1985)) beschrieben sind, verstanden. Aufgrund der physikalischen und chemischen Stabilität und der Löslichkeit sind für saure Gruppen unter anderem Natrium-, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze bevorzugt; für basische Gruppen sind unter
- 15 anderem Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder von Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure bevorzugt.
- 20 Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.
- 25 Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I), sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

So können die Verbindungen der Formel I beispielsweise mittels Festphasensynthese hergestellt werden.

Benzolsulfonylstrukturen der allgemeinen Formel (II) über ein chemisches Bindeglied (Linker) an eine polymere Matrix nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Sulfonamid-Synthese aus Sulfonsäurechlorid und Amin. Als polymere Matrix eignen sich z.B. Polystyrol, Polytetrafluorethylen, Polyacrylamid, etc., die gegebenenfalls mit Polyoxyethylenketten (Spacer) zur Verbesserung der Quellbarkeit verlängert sein können. Als Linker-Einheit eignen sich Strukturen, die spezifisch durch Säure, Base, Reduktion, Oxidation, durch Licht oder mit Fluoridionen die synthetisierten Verbindungen freisetzen, wobei die Linker-Einheit an der polymeren Matrix verbleibt (für eine Übersicht über Linkergruppen und Polymere in der Festphasensynthese siehe J. Früchtel, G. Jung, Angew. Chemie Int. Ed. 1996, 35, 17-42).



Die solchermaßen über die Sulfonamidgruppe an das Polymer geknüpften Grundkörper der allgemeinen Formel (III) können mit Arylboronsäurederivaten der allgemeinen Formel (IV) zu Biphenylderivaten der allgemeinen Formel (V) umgesetzt werden. Hierzu werden die literaturbekannten Palladium-katalysierten Reaktionsbedingungen gewählt, wie sie beispielsweise in Organometallics 1984, 3, 1261 oder in Synth. Commun. 11 (7), 513 (1981) beschrieben sind.



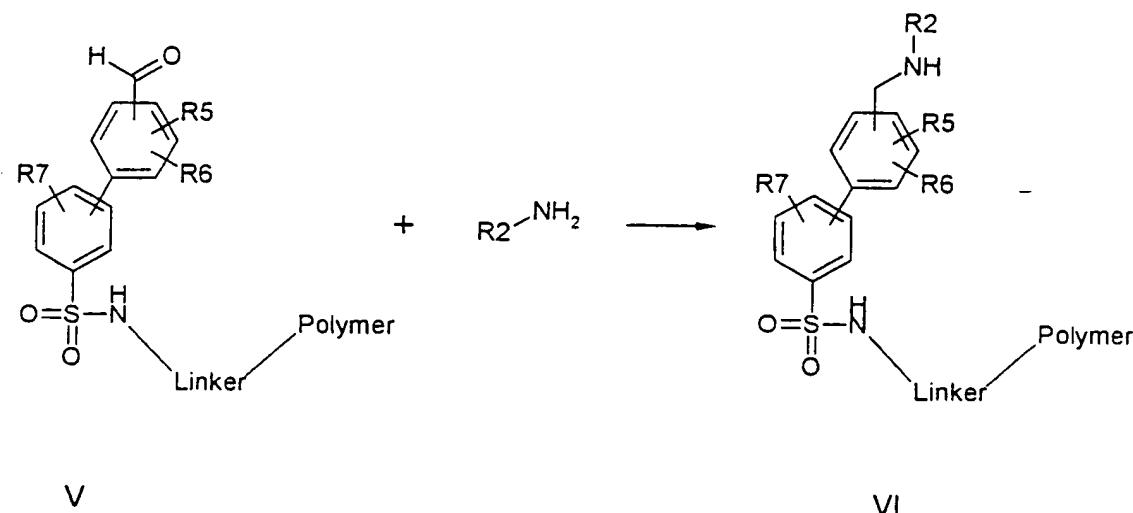
III

IV

V

Die Synthese der Benzolboronsäure der allgemeinen Formel (IV) erfolgt

5 beispielsweise analog der Synthese der 4-Formyl-benzolboronsäure, wie in Liebigs Ann. 1995, 1253 beschrieben.

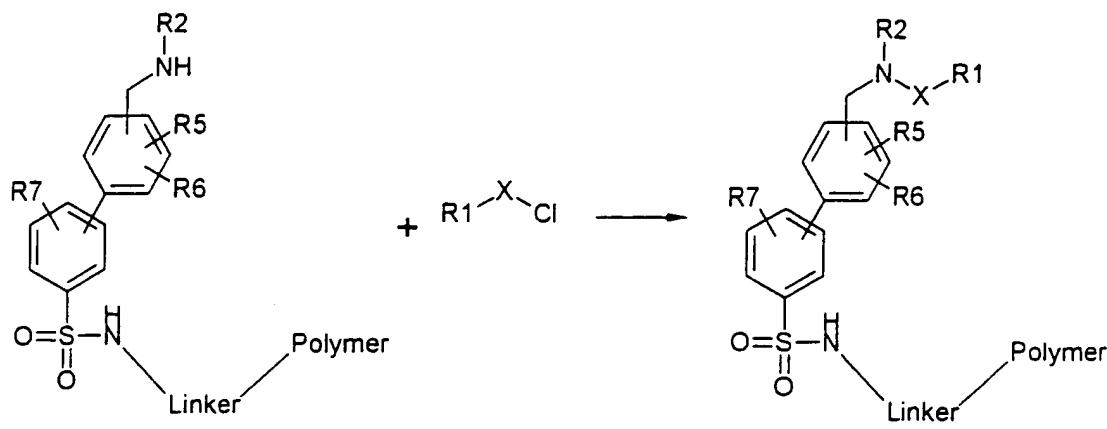


V

VI

Reduktive Aminierung mit NaBH_3CN (Review über NaBH_3CN in Synthesis 1975, 135) liefert den Baustein (VI), der im Anschluß mit einem Säurechlorid $\text{R}^1\text{-X-Cl}$ zum Baustein der allgemeinen Formel (VII) umgesetzt werden kann. Die Synthese an der festen Phase hat dabei den Vorteil, daß Reagenzien und Reaktanten im großen

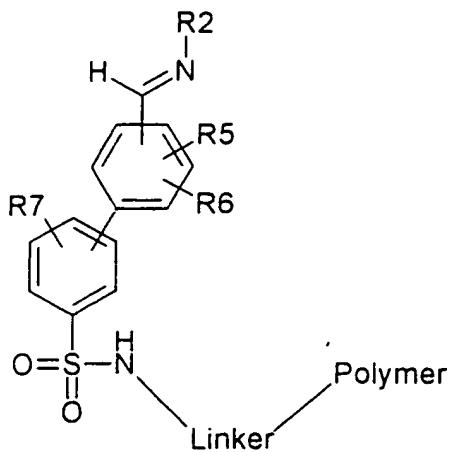
15 Überschuß angewendet werden können, Lösungsmittel breit variiert werden können und eine Reinigung durch einfaches Waschen der Harzpartikel erfolgt.



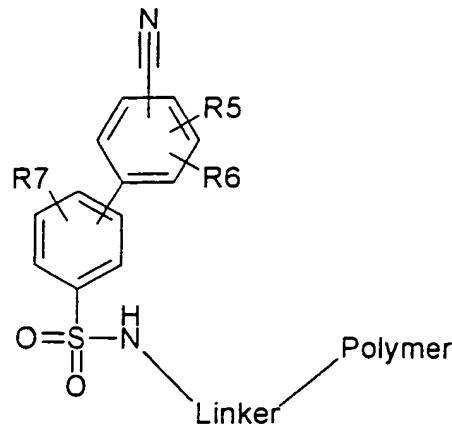
VI

VII

Im Falle der Reste R(3), R(4) ungleich Wasserstoff ist es nötig, die betreffenden
 5 Reste einzuführen. Dies geschieht entweder, indem man das bei der reduktiven
 Aminierung durchlaufene Imin der allgemeinen Formel (X) ohne Reduktionsmittel
 aus dem Aldehyd (V) und dem entsprechenden Amin synthetisiert und mit einer
 metallorganischen, den Rest R(3) oder den Rest R(4) tragenden Verbindung wie
 zum Beispiel einer Grignard-Verbindung oder einer Alkyllithium-Verbindung in der
 10 dem Fachmann bekannten Art umsetzt. Oder die Aldehydfunktion der Verbindungen
 der allgemeinen Formel (V) wird zum Nitril der allgemeinen Formel (XI) oxydiert, wie
 es zum Beispiel in Synthesis 1982, 190 beschrieben ist und anschließend
 nacheinander mit einer lithium- oder einer magnesiumorganischen Verbindung in
 einer dem Fachmann bekannten Weise die Reste R(3) und R(4) eingeführt. In
 15 letzterem Fall muß außerdem noch in dem Fachmann bekannter Weise über eine
 Amin-Arylierung oder -Alkylierung der Rest R(2) eingeführt werden.

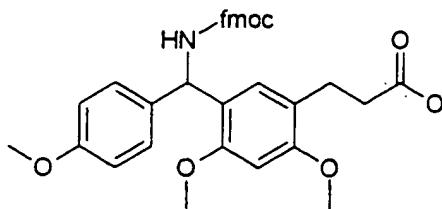


X



XI

5 Nach sequentieller Durchführung der Synthesestufen erfolgt eine Abspaltung der neu synthetisierten Verbindungen mit Hilfe spezifischer Reagenzien, entsprechend der Linkerauswahl (für eine Beschreibung der Festphasensynthese siehe: J. Früchtel, G. Jung, Angew. Chemie Int. Ed. 1996, 35, 17-42). Die Abspaltung vom Harz erfolgt abgestimmt für den verwendeten Linker in einer dem Fachmann 10 bekannten Weise. Als bevorzugtes Polymer ist beispielsweise Aminomethyl-polystyrol der Firma Fluka geeignet (1.1 mmol Amin/g Harz; 2% crosslinked DVB). Als bevorzugter Linker ist beispielsweise die literaturbekannte Verbindung (VIII)



15

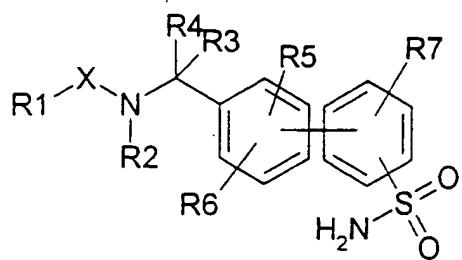
VIII

geeignet. (G. Breipohl, J. Knolle, W. Stüber, Int. J. Peptide Protein Res. 34, 1989, 262f). In diesem Fall erfolgt die Abspaltung vom Harz unter sauren Bedingungen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) werden hierzu in einem inerten 20 Lösungsmittel, bevorzugt CH_2Cl_2 mit einer Säure mit einem $\text{pK}_a < 5$, bevorzugt ist

eine Säure mit einem $pK_a < 2$, besonders bevorzugt ist Trifluoressigsäure, behandelt und man erhält die Sulfonamide der allgemeinen Formel (IX). Typische Reaktionszeit ist 5 Minuten bis 10 Stunden bei einer Temperatur zwischen -30°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt ist eine Reaktionszeit zwischen 5 20 Minuten und einer Stunde bei Raumtemperatur.

Der letzte Syntheseschritt ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (IX)

10



IX

20

worin die Reste wie oben definiert sind mit Bromcyan zu den Titelverbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, das gegen Bromcyan stabil ist, zum Beispiel Acetonitril, DMA, TMU 15 oder NMP mit einer starken Hilfsbase, die wenig nucleophil ist wie zum Beispiel K_2CO_3 oder Cs_2CO_3 . Als Reaktionstemperatur kommt eine Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels in Frage, bevorzugt ist 0 $^{\circ}\text{C}$ und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels in Frage, bevorzugt ist eine Temperatur zwischen 40°C und 100°C .

Die Verbindungen der Formel I können auch durch klassische Synthese, d.h. in Lösung, nach dem Fachmann bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich als Inhibitoren des 25 Natrium-abhängigen Bicarbonat/Chlorid-Austauschers (NCBE) bzw. des Natrium/Bicarbonat-Symporters.

In EP-A 855392 werden Imidazol-Derivate mit einer Biphenylsulfonylcyanamid-Seitenkette als NCBE-Inhibitoren beschrieben.

5 In der europäischen Patentanmeldung 98117529.2 sind Biphenylsulfonylcyanamide als NCBE-Inhibitoren vorgeschlagen worden, die sich in der Substitution am Biphenylringssystem von den Verbindungen der Formel I unterscheiden.

10 Des weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von durch ischämische Zustände hervorgerufenen Krankheiten;

sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarkts;

15 sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris;

20 sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens;

sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls;

25 sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen;

30 sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen;

sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen;

5

sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen;

- 10 sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt; und somit ihre Verwendung zur Herstellung eines Antiatherosklerotikums, eines Mittels gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie
- 15 Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Prostatahyperplasie;

sowie die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von gestörtem Atemantrieb;

- 20 sowie ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt einer Verbindung der Formel I.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeigen sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften, wie sie beispielsweise für die Behandlung von Krankheiten wichtig sind, welche bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten.

Die Verbindungen I sind wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der

Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmen, inhibieren oder stark vermindern.

Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und

5 ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+ -abhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschmechanismus bzw. des Natrium/Bicarbonat-Symporters als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Sie schützen akut oder

10 chronisch sauerstoffmangelversorgte Organe durch Verringerung oder Verhinderung ischämisch induzierter Schäden und eignen sich somit als Arzneimittel beispielsweise bei Thrombosen, Gefäßspasmen, Atherosklerose oder bei operativen Eingriffen (z.B. bei Organtransplantationen von Niere und Leber, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und

15 während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können) oder chronischem oder akutem Nierenversagen.

20 Die Verbindungen der Formel I sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems,

25 insbesondere des Zentralnervensystems, geeignet, wobei sie z. B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

30 Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine

5 primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

10 Es wurde gefunden, daß Inhibitoren des Na^+ -abhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschers bzw. des Natrium/Bicarbonat-Symporters die Atmung durch eine Zunahme der Chemosensibilität der Atmungs-Chemorezeptoren stimulieren können. Diese Chemosensibilität der Atmungs-Chemorezeptoren sind in beträchtlichem Umfang für die Aufrechterhaltung einer

15 geordneten Atemtätigkeit verantwortlich. Sie werden durch Hypoxie, pH-Abfall und Anstieg von CO_2 (Hyperkapnie) im Körper aktiviert und führen zu einer Anpassung des Atemminutenvolumens. Im Schlaf ist die Atmung besonders störanfällig und in hohem Maße abhängig von der Aktivität der Chemorezeptoren.

20 Eine Verbesserung des Atemantriebes durch Stimulation der Chemorezeptoren mit Substanzen, die den Na^+ -abhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austausch hemmen, führt zu einer Verbesserung der Atmung bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulär-bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach

25 Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form

von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre

- 5 Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen
- 10 Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, bevorzugt 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder
- 15 mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.
- 20 Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel (I) und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen der Formel I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur
- 25 Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln,

- 30 Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenthilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel,

Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder

5 Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

10 Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch

15 20 Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierungen für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des

25 Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe

30 wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von

etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten

5 Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,01 mg/kg,

10 bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg pro Tag notwendig

15 werden.

Die Verbindungen der Formel I können als einzige Wirkstoffe oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen eingesetzt werden.

20 Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch zusammen mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe der obengenannten Krankheitsbilder, insbesonders zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Kombination mit

25 Inhibitoren des Natrium/Wasserstoff-Austauschers (NHE) und/oder mit aktiven Substanzen aus anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklassen.

Die Erfindung betrifft desweiteren die Kombination von a) NCBE-Inhibitoren der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze mit NHE-Inhibitoren und/oder deren physiologisch verträglichen Salze; b) NCBE-Inhibitoren der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze mit aktiven Substanzen aus

anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklassen und/oder deren physiologisch verträglichen Salze sowie c) von NCBE-Inhibitoren der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze mit NHE-Inhibitoren und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und mit aktiven Substanzen aus anderen Herz-Kreislauf-

5 Wirkstoffklassen und/oder deren physiologisch verträglichen Salze.

Bei den bekannten und als NHE-Inhibitoren identifizierten Wirkstoffen handelt es sich um Guanidin-Derivate, vorzugsweise um Acylguanidine, unter anderem wie sie in Edward J. Cragoe, Jr., „DIURETICS, Chemistry, Pharmacology and Medicine“, J.

10 WILEY & Sons (1983), 303 - 341 beschrieben sind oder um die in EP98115754.8 aufgeführten NHE-Inhibitoren.

Geeignete NHE-Inhibitoren sind beispielsweise auch Benzoylguanidine, wie sie in US 5292755, US 5373024, US 5364868, US 5591754, US 5516805, US

5559153, US 5571842, US 5641792, US 5631293, EP-A 577024, EP-A 602522, EP-

15 A 602523, EP-A 603650, EP-A 604852, EP-A 612723, EP-A 627413, EP-A 628543, EP-A 640593, EP-A 640588, EP-A702001, EP-A 713864, EP-A 723956, EP-A 754680, EP-A 765868, EP-A 774459, EP-A 794171, EP-A 814077, EP-A 869116 beschrieben sind; ortho-substituierte Benzoylguanidine, wie sie in EP-A 556673, EP-A 791577, EP-A 794172 beschrieben sind; ortho-amino-substituierte

20 Benzoylguanidine, wie sie in EP-A 690048 beschrieben sind; Isochinoline, wie sie in EP-A 590455 beschrieben sind; Benzokondensierte 5-Ring-Heterocyclen, wie sie in EP-A 639573 beschrieben sind; Diacylsubstituierte Guanidine, wie sie in EP-A 640587 beschrieben sind; Acylguanidine, wie sie in US 5547953 beschrieben sind; Perfluoralkylgruppen tragende Phenylsubstituierte Alkyl- bzw. Alkenyl-carbonsäure-

25 Guanidine, wie sie in US 5567734, EP-A 688766 beschrieben sind; Heteroaroyl-guanidine, wie sie in EP-A 676395 beschrieben sind; Bicyklische Heteroaroyl-guanidine, wie sie in EP-A 682017 beschrieben sind; Indenoylguanidine, wie sie in EP-A 738712 beschrieben sind; Benzyloxycarbonyl-guanidine, wie sie in EP-A 748795 beschrieben sind; Fluorphenylgruppen tragende Phenylsubstituierte

30 Alkenylcarbonsäure-Guanidine, wie sie in EP-A 744397 beschrieben sind; substituierte Zimtsäureguanidine, wie sie in EP-A 755919 beschrieben sind;

Sulfonimidamide, wie sie in EP-A 771788 beschrieben sind; Benzoldicarbonsäure-diguanidine, wie sie in EP-A 774458, EP-A 774457 beschrieben sind; Diarylcarbonsäure-diguanidine, wie sie in EP-A 787717 beschrieben sind; substituierte Thiophenylalkenylcarbonsäure-guanidine, wie sie in EP-A 790245

5 beschrieben sind; Bis-ortho-substituierte Benzoylguanidine, wie sie in EP-A 810207 beschrieben sind; Substituierte 1- oder 2-Naphthylguanidine, wie sie in EP-A 810205 und EP-A 810206 beschrieben sind; Indanylidinacetylguanidine, wie sie in EP-A 837055 beschrieben sind; Phenylsubstituierte Alkenylcarbonsäure-guanidine, wie sie in EP-A 825178 beschrieben sind; Aminopiperidyl-Benzoylguanidine, wie sie

10 in EP-A 667341 beschrieben sind; Heterocycloxy-Benzylguanidine, wie sie in EP-A 694537 beschrieben sind; ortho-substituierte Benzoylguanidine, wie sie in EP704431 beschrieben sind; ortho-substituierte Alkyl-Benzylguanidine, wie sie in EP-A 699660 beschrieben sind; ortho-substituierte Heterocycl-1-Benzoylguanidine, wie sie in EP-A 699666 beschrieben sind; ortho-substituierte 5-Methylsulfonyl-15 benzoylguanidine, wie sie in EP-A 708088 beschrieben sind; ortho-substituierte 5-Alkylsulfonyl-benzoylguanidine mit 4-amino Substituenten, wie sie in EP-A 723963 beschrieben sind; ortho-substituierte 5-Alkylsulfonyl-Benzoylguanidine mit 4-Mercapto Substituenten, wie sie in EP-A 743301 beschrieben sind; 4-Sulfonyl- oder 4-Sulphinyl-Benzylguanidine, wie sie in EP-A 758644 beschrieben sind;

20 Alkenylbenzoylguanidine, wie sie in EP-A 760365 beschrieben sind; Benzoylguanidine mit annelierten, cyclischen Sulfonen, wie sie in DE 19548708 beschrieben sind; Benzoyl-, Polycyclische Aroyl- und Heteroaroyl-guanidine, wie sie in WO 9426709 beschrieben sind; 3-Aryl/Heteroaryl-Benzoylguanidine, wie sie in WO 9604241 beschrieben sind; 3-Phenyl-Benzoylguanidine mit einem basischen

25 Amid in der 5-Position, wie sie in WO 9725310 beschrieben sind; 3-Dihalothienyl- oder 3-Dihalophenyl-Benzoylguanidine mit einem basischen Substituenten in der 5-Position, wie sie in WO 9727183 beschrieben sind; 3-Methylsulfonylbenzoyl-guanidinen mit bestimmten Aminosubstituenten in der 4-Position, wie sie in WO 9512584 beschrieben sind; Amilorid-Derivate, wie sie in WO 9512592 beschrieben sind; 3-Methylsulfonyl-benzoylguanidine mit bestimmten Aminosubstituenten in der 30 4-Position, wie sie in WO 9726253 beschrieben sind; Indoloylguanidine, wie sie in

EP-A 622356 und EP-A 708091 beschrieben sind; Indoloylguanidine mit einem annelierten zusätzlichen Ringsystem, wie sie in EP 787728 beschrieben sind; Methylguanidin-Derivate, wie sie in WO 9504052 beschrieben sind; 1,4-Benzoxazinoylguanidine, wie sie in EP-A 719766 beschrieben sind; 5-Brom-2-

5 Naphthoylguanidine, wie sie in JP 8225513 beschrieben sind; Quinolin-4-Carbonylguanidine mit einem Phenylrest in 2-Position, wie sie in EP-A 726254 beschrieben sind; Cinnamoylguanidine, wie sie in JP 09059245 beschrieben sind; Propenoylguanidine mit einem Naphthalin-Substituenten, wie sie JP 9067332 beschrieben sind; Propenoylguanidine mit Indolsubstituenten, wie sie JP 9067340

10 beschrieben sind; oder Heteroaryl-substituierte Acryloylguanidine, wie sie in WO 9711055 beschrieben sind, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugte NHE-Inhibitoren sind die in den genannten Publikationen als bevorzugt hervorgehobenen Verbindungen. Ganz besonders bevorzugt sind die

15 Verbindungen Cariporid (HOE642), HOE 694, EMD 96785, FR 168888, FR 183998, SM-20550, KBR-9032, sowie deren physiologisch verträglichen Salze. Am meisten bevorzugt ist Cariporid oder ein anderes physiologisch verträgliches Salz des N-(4-Isopropyl-3-methansulfonyl-benzoyl)-guanidin.

20 Beispiele für herzkreislaufaktive Wirkstoffklassen, die sich therapeutisch vorteilhaft mit NCBE-Inhibitoren kombinieren lassen oder zusätzlich mit Kombinationen von NCBE-Inhibitoren und NHE-Inhibitoren kombiniert werden können, sind Beta-Rezeptoren-Blocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Schleifendiuretika,

25 Thiaziddiuretika, kaliumsparende Diuretika, Aldosteronantagonisten, wie sie beispielsweise in der Blutdrucksenkung eingesetzt werden, sowie Herzglykoside oder andere kontraktionskraftverstärkende Mittel in der Behandlung der Herzinsuffizienz und des Congestive Heart Failures, sowie Antiarrhythmika der Klassen I - IV, Nitrate, K_{ATP} -Öffner, K_{ATP} -Blocker, Hemmer des Veratridin-

30 aktivierbaren Natriumkanals usw. So sind zum Beispiel geeignet: die Betablocker Propanolol, Atenolol, Metoprolol; die Calciumantagonisten Diltiazem-Hydrochlorid,

Verapamil-Hydrochlorid, Nifedipin; die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril, Ramipril; Trandolapril, Quinapril, Spirapril, bevorzugt Ramipril oder Trandolapril; die Angiotensin II-Rezeptorantagonisten Losartan, Valsartan, Telmisartan, Eprosartan, Tasosartan, Candesartan, Irbesartan; die Schleifendiruetika

5 Furosemid, Piretanid, Torasemid; die Thiazid-Diuretika Hydrochlorothiazid, Metolazon, Indapamid; die kaliumsparenden Diuretika Amilorid, Triamteren, Spironolacton; die Herzglykoside Digoxin, Digitoxin, Strophanthin; die Antiarrhythmika Amiodaron, Sotalol, Bretylium, Flecainid; das Nitrat Glyceroltrinitrat; die K^+ (ATP)-Öffner Cromakalim, Lemakalim, Nocorandil, Pinacidil,

10 Minoxidil; die Hemmer des veratridin-aktivierbaren Na^+ -Kanals.

Ein Beispiel eines solchen besonders vorteilhaften Kombinationspartners mit NCBE-Inhibitoren der Formel I sind Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals (Veratridin-aktivierbarer Natriumkanal). Die Kombinationen eines NCBE-Inhibitors mit einem Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals (Veratridin-aktivierbarer Natriumkanal) eignet sich zur Infarkt- und Re-infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der Angina Pectoris und der Inhibierung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, der Tachykardie und der Entstehung und Aufrechterhaltung des Kammerflimmerns,

15 20 wobei die Kombinationen eines NCBE-Inhibitors mit einem Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer verstärkten schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen

25 Kombinationen eines NCBE-Inhibitors der Formel I mit einem Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals infolge verstärkter Inhibierung des Na^+ Einstroms in die Zelle als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen, durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierter Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z. B. bei Organtransplantationen, wobei die Kombinationen eines NCBE-Inhibitors der Formel I mit einem Blocker des nicht-inaktivierenden-

Natriumkanals sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielweise auch bei deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Kombinationen eines

5 NCBE-Inhibitors der Formel I mit einem Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Kombinationen eines NCBE-Inhibitors der

10 Formel I mit einem Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des Zentralnervensystems geeignet, wobei sie zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen eines NCBE-Inhibitors der Formel I mit einem

15 Blocker des nicht-inaktivierenden-Natriumkanals ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Neben der Anwendung als fixe Kombination betrifft die Erfindung auch die

20 gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Anwendung von NCBE-Inhibitoren der Formel I mit NHE-Inhibitoren und/oder einer zusätzlichen aktiven Substanzen aus einer anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklasse zur Behandlung der obengenannten Krankheiten.

25 Die Erfindung betrifft desweiteren eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend

a) einen NCBE-Inhibitor der Formel I und einen NHE-Inhibitor und/oder deren physiologisch verträglichen Salze; oder b) einen NCBE-Inhibitor der Formel I und zusätzlich eine aktive Substanz aus einer anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklasse und/oder deren physiologisch verträglichen Salze; oder c) einen NCBE-Inhibitor der

30 Formel I, einen NHE-Inhibitor und zusätzlich eine aktive Substanz aus einer anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklasse, und/oder deren physiologisch verträglichen

Salze.

Durch die kombinierte Anwendung kann der Effekt des einen Kombinationspartners durch den jeweiligen anderen Partner potenziert werden, d.h., die Wirkung und/oder

5 Wirkdauer einer erfindungsgemäßen Kombination oder Zubereitung ist stärker bzw. anhaltender als die Wirkung und/oder Wirkdauer der jeweiligen Einzelkomponenten (synergistischer Effekt). Dies führt bei einer kombinierten Anwendung zu einer Verringerung der Dosis der jeweiligen Kombinationspartner, verglichen mit der Einzelanwendung. Die erfindungsgemäßen Kombinationen und Zubereitungen

10 besitzen demnach den Vorteil, daß die zu applizierenden Wirkstoffmengen signifikant reduziert und unerwünschte Nebenwirkungen eliminiert bzw. stark reduziert werden können.

Die Erfindung betrifft ferner eine Handelspackung, enthaltend als pharmazeutischen

15 Wirkstoff a) einen NCBE-Inhibitor der Formel I und einen NHE-Inhibitor und/oder deren physiologisch verträglichen Salze; oder b) einen NCBE-Inhibitor der Formel I und zusätzlich eine aktive Substanz aus einer anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklasse und/oder deren physiologisch verträglichen Salze; oder c) einen NCBE-Inhibitor der Formel I, einen NHE-Inhibitor und zusätzlich eine aktive

20 Substanz aus einer anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklasse und/oder deren physiologisch verträglichen Salze jeweils zusammen mit Instruktionen für die Verwendung dieser Wirkstoffe in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung in der Behandlung oder Prophylaxe der obengenannten Krankheitsbilder, insbesondere zur Behandlung von Herz-Kreislauf-

25 Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können beispielsweise hergestellt werden, indem man entweder die Einzelkomponenten als Pulver intensiv mischt, oder indem man die Einzelkomponenten in den geeigneten Lösungsmittel

30 wie beispielsweise einem niederen Alkohol auflöst und das Lösungsmittel anschließend entfernt.

Das Gewichtsverhältnis vom NCBE-Inhibitor zum NHE-Inhibitor oder der herz-
kreislaufaktiven Substanz in den erfindungsgemäßen Kombinationen und
Zubereitungen beträgt zweckmässigerweise 1:0,01 bis 1:100, vorzugsweise 1:0,1
5 bis 1:10.

Die erfindungsgemäßen Kombination und Zubereitungen enthalten insgesamt
vorzugsweise 0,5-99,5 Gew.-%, insbesondere 4-99 Gew.-% dieser Wirkstoffe.

10 Bei der erfindungsgemäßen Anwendung bei Säugern, vorzugsweise beim
Menschen bewegen sich beispielsweise die Dosen der verschiedenen
Wirkstoffkomponenten im Bereich von 0,001 bis 100 mg/kg/Tag.

Liste der Abkürzungen:

| | | |
|----|---------------------------------|--|
| 15 | BCECF | 2',7'-Bis(2-carboxyethyl)-5,6-carboxyfluorescein |
| | Bn | Benzyl |
| | CH ₂ Cl ₂ | Dichlormethan |
| | DCI | Desorption-Chemical Ionisation |
| 20 | DIP | Diisopropylether |
| | DMA | Dimethylacetamid |
| | DME | Dimethoxyethan |
| | DMF | N,N-Dimethylformamid |
| | EE | Ethylacetat (EtOAc) |
| 25 | EI | electron impact |
| | eq | Äquivalent |
| | ES | Elektrospray-Ionisation |
| | ESneg | Elektrospray, negative Ionisation |
| | Et | Ethyl |
| 30 | EtOH | Ethanol |
| | FAB | Fast Atom Bombardment |

| | | |
|-------|---------------------------------------|--|
| fmoc | 9-Fluorenylmethoxycarbonyl | |
| HEP | n-Heptan | |
| HOAc | Essigsäure | |
| HOOBt | 3-Hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on | |
| 5 | KOtBu | Kalium- <i>t</i> -butylat |
| | Me | Methyl |
| | MeOH | Methanol |
| | mp | Schmelzpunkt |
| | MTB | Methyltertiärbutylether |
| 10 | NCBE | Natriumabhängiger Chlorid/Bicarbonat-Austauscher |
| | NHE | Natrium/Wasserstoff-Austauscher |
| | NMP | N-Methylpyrrolidon |
| | PS | Polystyrol |
| | RT | Raumtemperatur |
| 15 | THF | Tetrahydrofuran |
| | TMU | N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff |
| | Tol | Toluol |
| | ZNS | Zentralnervensystem |

20

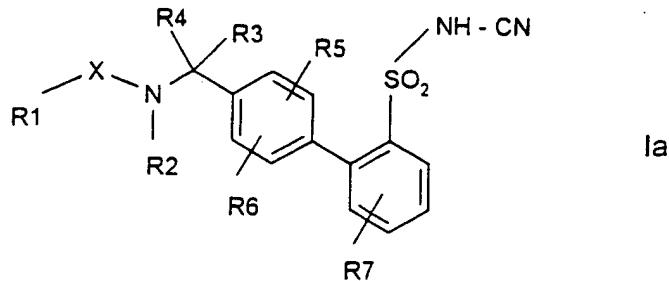
Beispiele:

Allgemeine Synthesevorschrift für Festphasensynthese:

25 Die Synthese der Verbindungen der Formel I an fester Phase erfolgt durch eine geeignete Anbindung der Sulfonamidstrukturen über ein chemisches Bindeglied (Linker) an eine polymere Matrix nach dem Fachmann bekannten Methoden. Die solchermaßen über die Sulfonamidgruppe an das Polymer geknüpften Grundkörper lassen sich weiteren üblichen organischen Reaktionen der

30 organischen Chemie zuführen.

Im einzelnen werden folgende Schritte durchlaufen (beispielhaft beschrieben für eine Verbindung der Formel 1a,



5

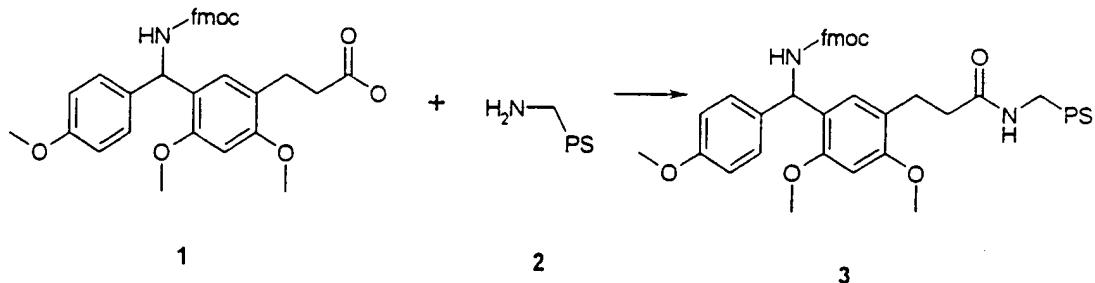
mit R(1) gleich 2-Chlorophenyl, R(2) gleich Benzyl, X gleich Carbonyl und R(3) bis R(7) gleich Wasserstoff.

A. Synthese der Linker/Polymer-Einheit

10

Als käufliches Polymer wurde Aminomethylpolystyrol der Firma Fluka verwendet (1.1 mmol Amin/g Harz; 2% crosslinked DVB). Als Linker wurde die literaturbekannte Verbindung 1 verwendet (G. Breipohl, J. Knolle, W. Stüber, Int. J. Peptide Protein Res. 34, 1989, 262f).

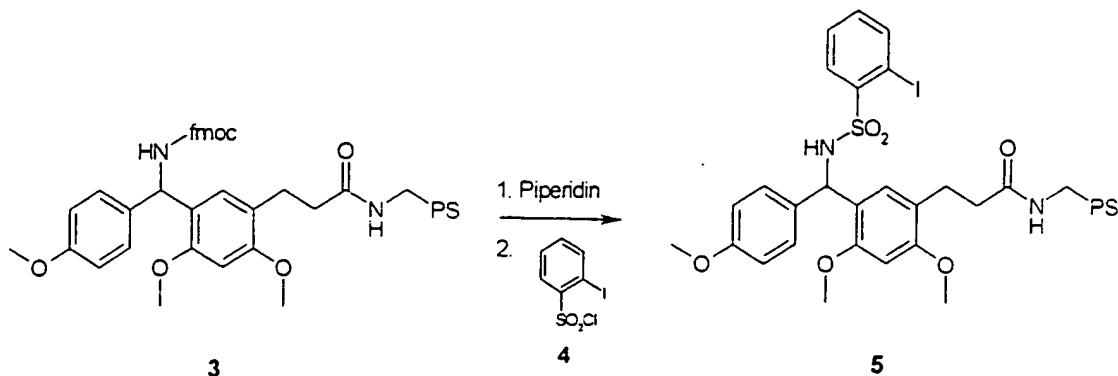
15



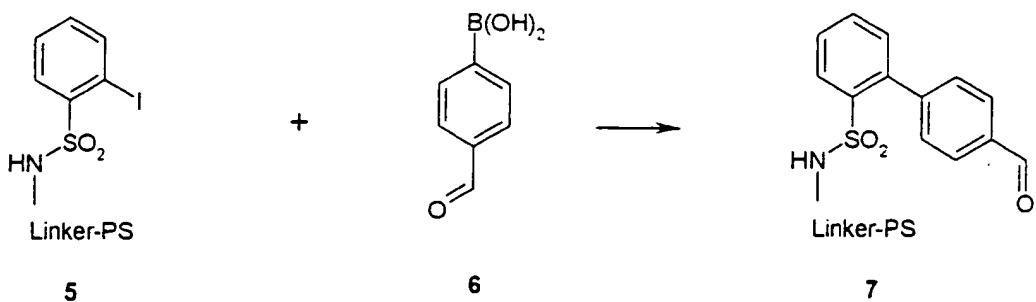
Zur Verknüpfung von Polymer und Linker wurden 14.4 g Aminomethylpolystyrol 2, 28.2 g 1, 3.2 g HOOBt, 11.5 g Diisopropylcarbodiimid in 105 ml DMF und 45 ml 20 Methylenchlorid zusammengebracht und über 48 h geschüttelt. Es wurde anschließend abgesaugt und mit DMF und MtB gründlich gewaschen.

B. Synthese des Harz gebundenen Sulfonamids

5 g 3 wurde mit Piperidin/DMF (1:3) 30 min bei RT behandelt, die Lösung abgesaugt und gründlich mit DMF gewaschen. Zum DMF feuchten Harz wurde 3.1 g
5 der literaturbekannten Verbindung 4 (Gilman, Marker, JACS 74, 1952, 5317) in 20 ml DMF addiert. Nach Zugabe von 0.7 ml Pyridin ließ man 18 h bei RT reagieren. Es wurde abgesaugt und mit DMF und MtB gewaschen.



10 C. Synthese des Harz gebundenen Biarylsulfonamids 7



1 g 5 wurde in 15 ml DMF gequollen und mit 1.5 g der Boronsäure 6, 50 mg Pd(PPh_3)₄ und 3.5 ml 2 m Na₂CO₃-Lösung versetzt. Man ließ 24h bei 100 °C unter Argon Atmosphäre reagieren. Es wurde abgesaugt und gründlich mit Wasser, DMF und MtB gewaschen.

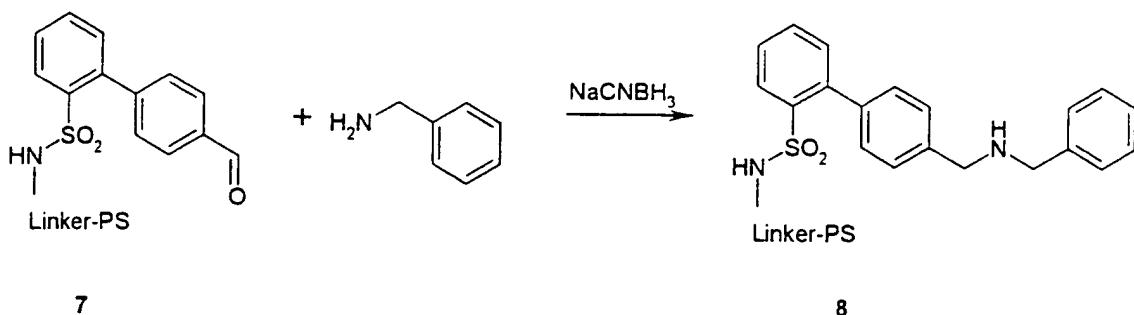
D. Reduktive Aminierung an der festen Phase hier: beispielhaft Benzylamin

200 mg des Harz gebundenen Bausteins 7 wurden mit 1 mmol des Amins, gelöst in 1 ml Dimethoxyethan/Methanol (3:1), versetzt und 0.2 ml einer 1 m Essigsäure-Lösung in Dimethoxyethan sowie 0.5 ml einer 1 m NaBH_3CN Lösung in

5 Dimethoxyethan zuaddiert. Man ließ 4h bei RT reagieren. Es wurde abgesaugt und mit DMF und MtB gründlich gewaschen.

Nach Abspaltung einer Probe (10mg) vom Harz durch Behandlung mit 1 ml Methylenchlorid/Trifluoressigsäure (3:1) wurde das freie Amin 8 durch HPLC und MS charakterisiert.

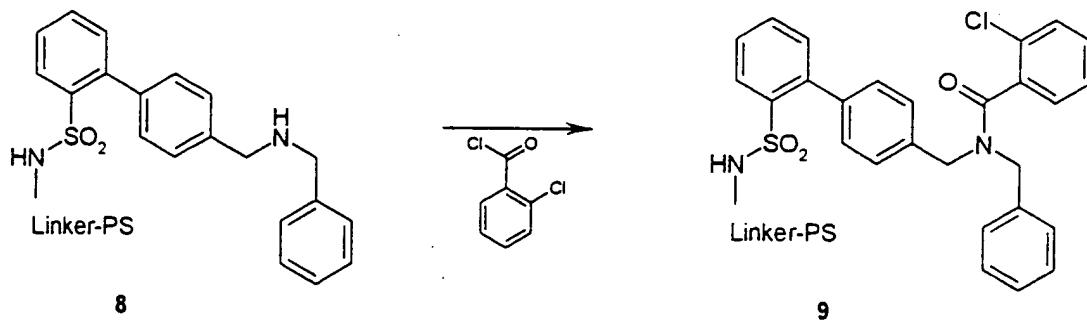
10



E. N-Acylierung an der festen Phase

hier: beispielhaft 2-Cl-Benzoylchlorid

15



190 mg 8 wurden mit 2 ml einer 1 m Lösung von N-Ethylmorpholin in

Methylenchlorid versetzt. Man kühlte auf 0°C und gab unter Rühren 0.5 mmol des

20 Säurechlorids, gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid, zu. Man ließ 1h bei 0°C reagieren.

Es wurde abgesaugt und mit DMF und MtB gewaschen. Der Reaktionsumsatz wurde durch Abspaltung einer Probe 9 (siehe D) durch HPLC und MS kontrolliert.

F. Abspaltung vom Harz

5

180 mg 9 wurden über 30 min bei RT mit 3 ml einer Lösung von Methylchlorid/Trifluoressigsäure (3:1) behandelt. Nach Abtrennen der Lösung vom Polymer wurde im Vakuum einrotiert. Als Rückstand erhielt man 30 mg des freien Amids 10, das direkt der Cyanylierung (G) zugeführt wurde.

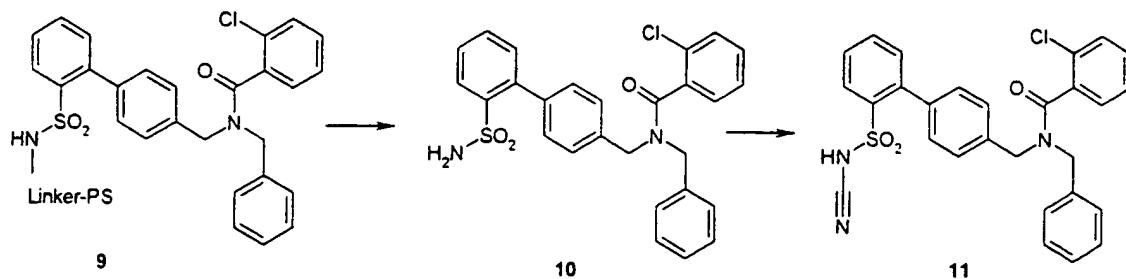
10

G. Synthese des Sulfonylcyanamids

30 mg 10 wurde in 3 ml Acetonitril gelöst und mit 0.3 mmol Triethylamin sowie mit 0.12 mmol BrCN gelöst in Acetonitril versetzt. Man ließ 18h bei RT reagieren

15 versetzte dann mit 3 ml MtB und 2 ml einer wäßrigen Pufferlösung (pH6). Nach gutem Durchmischen wurde die Oberphase entnommen und auf Silicagel aufgetragen. Es wurde zuerst mit 5 ml MtB gewaschen, anschließend das Produkt mit 5 ml EE/HOAc (5:1) eluiert. Nach Einengen der Lösungsmittel im Vakuum erhielt man 12 mg des Sulfonylcyanamids in 60-90%iger Reinheit (beispielhaft 11, 90 %).

20 Die so erhaltenen Produkte konnten durch präparative HPLC auf RP Materialien weiter gereinigt werden. Die Charakterisierung der Produkte erfolgte durch HPLC und MS sowie exemplarisch durch NMR-Spektroskopie.



25

Die folgenden Verbindungen der Formel 1a werden analog hergestellt (R(3) bis R(7) gleich Wasserstoff).

| | R(2) | R(1)-X | MS (ES'):M-1) | Restaktivität% des NCBE bei 10 µM |
|----|-------------------|------------------------|------------------|---|
| 1 | -Benzyl | CH3-CH2-CH2-CO- | 446 | |
| 2 | -CH2-CH2-OH | CH3-CH2-CH2-CO- | 400 | 78.1 |
| 3 | 4-Methoxy-benzyl- | CH3-CH2-CH2-CO- | 476 | 80.9 |
| 4 | 4-Chloro-benzyl- | CH3-CH2-CH2-CO- | 480 | |
| 5 | -Phenyl | CH3-CH2-CH2-CO- | 431 | 89.5 |
| 6 | -Cyclohexyl | CH3-CH2-CH2-CO- | 438 | 84.5 |
| 7 | -Benzyl | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 514 | 33.0 |
| 8 | -CH2-CH2-OH | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 468 | 86.7 |
| 9 | 4-Methoxy-benzyl- | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 544 | 86.6 |
| 10 | 4-Chloro-benzyl- | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 548 | 84.9 |
| 11 | -Phenyl | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 499 | 68.1 |
| 12 | -Cyclohexyl | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 506 | 92.9 |
| 13 | -Benzyl | Cyclohexyl-CO- | 486 | 74.7 |
| 14 | -CH2-CH2-OH | Cyclohexyl-CO- | 440 | 88.7 |
| 15 | 4-Methoxy-benzyl- | Cyclohexyl-CO- | 516 | 67.6 |

| | | | | |
|----|---------------------------------------|---------------------------------------|-----|------|
| 16 | 4-Chloro-benzyl- | Cyclohexyl-CO- | 520 | 56.4 |
| 17 | -Phenyl | Cyclohexyl-CO- | 471 | |
| 18 | -Cyclohexyl | Cyclohexyl-CO- | 478 | |
| 19 | -Benzyl | 3-Methoxy-phenyl-CH ₂ -CO- | 524 | 25.9 |
| 20 | -CH ₂ -CH ₂ -OH | 3-Methoxy-phenyl-CH ₂ -CO- | 478 | 37.1 |
| 21 | 4-Methoxy-benzyl- | 3-Methoxy-phenyl-CH ₂ -CO- | 554 | 52.3 |
| 22 | 4-Chloro-benzyl- | 3-Methoxy-phenyl-CH ₂ -CO- | 558 | |
| 23 | -Phenyl | 3-Methoxy-phenyl-CH ₂ -CO- | 509 | 25.9 |
| 24 | -Cyclohexyl | 3-Methoxy-phenyl-CH ₂ -CO- | 516 | 92.1 |
| 25 | -Benzyl | 2-Thienyl-CH ₂ -CO- | 500 | 16.6 |
| 26 | -CH ₂ -CH ₂ -OH | 2-Thienyl-CH ₂ -CO- | 454 | 47.6 |
| 27 | 4-Methoxy-benzyl- | 2-Thienyl-CH ₂ -CO- | 530 | 35.5 |
| 28 | 4-Chloro-benzyl- | 2-Thienyl-CH ₂ -CO- | 534 | 95.2 |
| 29 | -Phenyl | 2-Thienyl-CH ₂ -CO- | 485 | 55.7 |
| 30 | -Cyclohexyl | 2-Thienyl-CH ₂ -CO- | 492 | 95.2 |
| 31 | -Benzyl | 4-t-Butyl-phenyl-CO- | 536 | 52.2 |
| 32 | -CH ₂ -CH ₂ -OH | 4-t-Butyl-phenyl-CO- | 490 | 68.0 |

| | | | | |
|----|---------------------------------------|----------------------|-----|------|
| 33 | 4-Methoxy-benzyl- | 4-t-Butyl-phenyl-CO- | 566 | 67.2 |
| 34 | 4-Chloro-benzyl- | 4-t-Butyl-phenyl-CO- | 570 | |
| 35 | -Phenyl | 4-t-Butyl-phenyl-CO- | 521 | 53.4 |
| 36 | -Cyclohexyl | 4-t-Butyl-phenyl-CO- | 528 | |
| 37 | -Benzyl | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 498 | 52.0 |
| 38 | -CH ₂ -CH ₂ -OH | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 452 | 66.7 |
| 39 | 4-Methoxy-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 528 | 51.3 |
| 40 | 4-Chloro-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 532 | |
| 41 | -Phenyl | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 483 | 94.9 |
| 42 | -Cyclohexyl | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 490 | |
| 43 | -Benzyl | Allyl-O-CO- | 460 | 41.6 |
| 44 | -CH ₂ -CH ₂ -OH | Allyl-O-CO- | 414 | 82.6 |
| 45 | 4-Methoxy-benzyl- | Allyl-O-CO- | 490 | 80.1 |
| 46 | 4-Chloro-benzyl- | Allyl-O-CO- | 494 | 52.2 |
| 47 | -Phenyl | Allyl-O-CO- | 445 | 88.1 |

| | | | | |
|----|-------------------|-----------------------------|-----|------|
| 48 | -Cyclohexyl | Allyl-O-CO- | 452 | |
| 49 | -Benzyl | 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-CO- | 570 | 75.8 |
| 50 | -CH2-CH2-OH | 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-CO- | 524 | |
| 51 | 4-Methoxy-benzyl- | 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-CO- | 600 | |
| 52 | 4-Chloro-benzyl- | 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-CO- | 604 | 59.9 |
| 53 | -Phenyl | 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-CO- | 555 | |
| 54 | -Cyclohexyl | 3,4,5-Trimethoxy-phenyl-CO- | 562 | |
| 55 | -Benzyl | 2-Chloro-phenyl-CO- | 514 | 29.3 |
| 56 | -CH2-CH2-OH | 2-Chloro-phenyl-CO- | 468 | 69.0 |
| 57 | 4-Methoxy-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 544 | 82.1 |
| 58 | 4-Chloro-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 548 | 59.4 |
| 59 | -Phenyl | 2-Chloro-phenyl-CO- | 499 | |
| 60 | -Cyclohexyl | 2-Chloro-phenyl-CO- | 506 | |

| No. | R2 | R1-X | MS (ES-) (M-1) | Restaktivität (%) des NCBE bei 10 µM |
|-----|------------------|------------|----------------------|---|
| 61 | Benzyl- | Phenyl-CO- | 480 | 56.6 |
| 62 | 4-Chloro-benzyl- | CH3-CO- | 452 | 94.5 |

| | | | | |
|----|----------------------------|---------------------------|-----|------|
| 63 | Phenyl- | CH3-CO- | 404 | |
| 64 | 4-Methoxy-benzyl- | E-CH3-CH=CH-CO- | 474 | 88.0 |
| 65 | 4-Chloro-benzyl- | CH3-(CH2)3-CO- | 494 | 80.0 |
| 66 | 4-Chloro-benzyl- | Phenyl-CH2-CH2-CO- | 542 | 83.1 |
| 67 | 4-Chloro-benzyl- | E-CH3-CH=CH-CO- | 478 | |
| 68 | 2-Hydroxy-ethyl- | 4-Methyl-phenyl-CO- | 448 | 94.4 |
| 69 | 4-Methoxy-benzyl- | CH3-CO- | 448 | 95.4 |
| 70 | 4-Methoxy-benzyl- | 4-Methyl-phenyl-CO- | 524 | 94.7 |
| 71 | 2-Chloro-benzyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 570 | 35.2 |
| 72 | Isobutyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 502 | 86.3 |
| 73 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 550 | 61.0 |
| 74 | 2-Methoxy-benzyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 566 | 54.7 |
| 75 | 4-Methyl-benzyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 550 | 80.3 |
| 76 | 3-Methoxy-benzyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 566 | 87.3 |
| 77 | 3,4-Methylenedioxy-benzyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 580 | 81.8 |
| 78 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 550 | 88.5 |
| 79 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 604 | 61.7 |
| 80 | 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl- | Benzo[b]thiophen-2-yl-CO- | 580 | 66.7 |
| 81 | 2-Chloro-benzyl- | Thien-2-yl-CO- | 520 | 36.0 |
| 82 | Isobutyl- | Thien-2-yl-CO- | 452 | 99.8 |
| 83 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | Thien-2-yl-CO- | 500 | 97.5 |
| 84 | 2-Methoxy-benzyl- | Thien-2-yl-CO- | 516 | 54.7 |
| 85 | 4-Methyl-benzyl- | Thien-2-yl-CO- | 500 | 51.1 |
| 86 | 3-Methoxy-benzyl- | Thien-2-yl-CO- | 516 | 57.0 |
| 87 | 3,4-Methylenedioxy-benzyl- | Thien-2-yl-CO- | 530 | 54.8 |
| 88 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | Thien-2-yl-CO- | 500 | |
| 89 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | Thien-2-yl-CO- | 554 | 67.6 |
| 90 | 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl- | Thien-2-yl-CO- | 530 | 84.2 |

| | | | | |
|-----|----------------------------|---------------------|-----|------|
| 91 | 2-Chloro-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 532 | 62.7 |
| 92 | Isobutyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 464 | |
| 93 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 512 | 92.9 |
| 94 | 2-Methoxy-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 528 | 87.7 |
| 95 | 4-Methyl-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 512 | 74.7 |
| 96 | 3-Methoxy-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 528 | |
| 97 | 3,4-Methylenedioxy-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 542 | |
| 98 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 512 | 98.0 |
| 99 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 566 | 89.6 |
| 100 | 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl- | 2-Fluoro-phenyl-CO- | 542 | 94.1 |
| 101 | 2-Chloro-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 548 | 62.6 |
| 102 | Isobutyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 480 | |
| 103 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 528 | |
| 104 | 2-Methoxy-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 544 | - |
| 105 | 4-Methyl-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 528 | |
| 106 | 3-Methoxy-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 544 | 98.9 |
| 107 | 3,4-Methylenedioxy-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 558 | 96.4 |
| 108 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 528 | 87.7 |
| 109 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 582 | 75.4 |
| 110 | 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl- | 2-Chloro-phenyl-CO- | 558 | |
| 111 | 2-Chloro-benzyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 604 | 80.5 |
| 112 | Isobutyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 536 | 90.4 |
| 113 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 584 | 94.6 |
| 114 | 2-Methoxy-benzyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 600 | 81.7 |
| 115 | 4-Methyl-benzyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 584 | 84.0 |
| 116 | 3-Methoxy-benzyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 600 | |
| 117 | 3,4-Methylenedioxy-benzyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 614 | |
| 118 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 584 | 95.3 |

| | | | | |
|-----|------------------------------|------------------------------|-----|------|
| 119 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 638 | 75.7 |
| 120 | 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl- | (Phenyl)2CH-CO- | 614 | 81.3 |
| 121 | 2-Chloro-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 528 | 72.1 |
| 122 | Isobutyl- | Phenyl-CH2-CO- | 460 | 90.6 |
| 123 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | Phenyl-CH2-CO- | 508 | 72.2 |
| 124 | 2-Methoxy-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 524 | 46.5 |
| 125 | 4-Methyl-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 508 | 63.6 |
| 126 | 3-Methoxy-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 524 | 53.7 |
| 127 | 3,4-Methylenedioxy-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 538 | 61.7 |
| 128 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | Phenyl-CH2-CO- | 508 | 61.4 |
| 129 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 562 | 47.4 |
| 130 | 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl- | Phenyl-CH2-CO- | 538 | 77.8 |
| 131 | 2-Chloro-benzyl- | Phenyl-CH2-CO-CH(Phenyl)-CO- | 646 | 97.6 |
| 132 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 514 | 63.8 |
| 133 | 1(R)-Phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 514 | 40.9 |
| 134 | Isobutyl- | Phenyl-CH2-CO-CH(Phenyl)-CO- | 578 | |
| 135 | 4-Methyl-benzyl- | Phenyl-CH2-CO-CH(Phenyl)-CO- | 626 | 97.4 |
| 136 | 1(S)-Phenyl-ethyl- | Phenyl-CH2-CO-CH(Phenyl)-CO- | 626 | 93.6 |
| 137 | 1(S)-(4-Methylphenyl)-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 528 | |
| 138 | 1(R)-(4-Methylphenyl)-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 528 | |
| 139 | 2-Furylmethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 490 | 48.5 |
| 140 | 4-(Dimethylamino)-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 543 | 54.2 |
| 141 | 2-(2-Thienyl)-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 520 | 71.1 |
| 142 | 2-Phenoxyethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 530 | 27.1 |
| 143 | 2-Chloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 534 | 35.7 |
| 144 | Cyclopropylmethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 464 | 60.3 |
| 145 | 3,4,5-Trimethoxy-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 590 | 39.6 |
| 146 | (4-Pyridyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 501 | 69.8 |

| | | | | |
|-----|---------------------------|--|-----|------|
| 147 | 4-Fluoro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 518 | 53.2 |
| 148 | 2-Furylmethyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 518 | 45.6 |
| 149 | 4-(Dimethylamino)-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 571 | 77.4 |
| 150 | 2-(2-Thienyl)-ethyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 548 | 44.7 |
| 151 | 2-Phenoxyethyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 558 | 29.0 |
| 152 | 2-Chloro-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 562 | 29.5 |
| 153 | Cyclopropylmethyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 492 | 46.1 |
| 154 | 2,4-Dimethoxy-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 588 | 36.2 |
| 155 | 3,4,5-Trimethoxy-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 618 | 34.2 |
| 156 | (4-Pyridyl)-methyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 529 | 86.0 |
| 157 | 4-Fluoro-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 546 | 24.9 |
| 158 | 2-Furylmethyl- | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CO- | 464 | 57.9 |
| 159 | 2-(2-Thienyl)-ethyl- | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CO- | 494 | 61.2 |
| 160 | 2-Phenoxyethyl- | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CO- | 504 | 71.5 |
| 161 | Cyclopropylmethyl- | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CO- | 438 | 81.6 |
| 162 | 3,4,5-Trimethoxy-benzyl- | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CO- | 564 | 30.2 |
| 163 | 4-Fluoro-benzyl- | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CO- | 492 | 93.4 |
| 164 | 2-Furylmethyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 500 | 76.4 |
| 165 | 2-(2-Thienyl)-ethyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 530 | 56.8 |
| 166 | 2-Phenoxyethyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 540 | 57.9 |
| 167 | 2-Chloro-benzyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 544 | 47.5 |
| 168 | Cyclopropylmethyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 474 | 96.4 |
| 169 | 3,4,5-Trimethoxy-benzyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 600 | |
| 170 | 4-Fluoro-benzyl- | Phenyl-O-CH ₂ -CO- | 528 | |
| 171 | 2-Furylmethyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH ₂ -CO- | 514 | |
| 172 | 2-(2-Thienyl)-ethyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH ₂ -CO- | 544 | 89.7 |
| 173 | 2-Phenoxyethyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH ₂ -CO- | 554 | 76.4 |
| 174 | 2-Chloro-benzyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH ₂ -CO- | 558 | 50.2 |

| | | | | |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------|-----|------|
| 175 | Cyclopropylmethyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH2-CO- | 488 | 93.2 |
| 176 | 3,4,5-Trimethoxy-benzyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH2-CO- | 614 | 83.9 |
| 177 | 4-Fluoro-benzyl- | (4-Methoxyphenyl)-CH2-CO- | 542 | 64.4 |
| 178 | 2-Furylmethyl- | CH3-CO- | 408 | 70.6 |
| 179 | 2-(2-Thienyl)-ethyl- | CH3-CO- | 438 | 78.3 |
| 180 | 2-Phenoxy-ethyl- | CH3-CO- | 448 | 70.9 |
| 181 | 2-Chloro-benzyl- | CH3-CO- | 452 | 80.8 |
| 182 | Cyclopropylmethyl- | CH3-CO- | 382 | 74.9 |
| 183 | 2,4-Dimethoxy-benzyl- | CH3-CO- | 478 | |
| 184 | 3,4,5-Trimethoxy-benzyl- | CH3-CO- | 508 | |
| 185 | 4-Fluoro-benzyl- | CH3-CO- | 436 | 85.0 |
| 186 | 3-Phenyl-propyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 556 | 9.7 |
| 187 | 2-Methoxy-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 496 | 62.4 |
| 188 | (2-Pyridyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 529 | 52.3 |
| 189 | Cyclopropyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 478 | 72.5 |
| 190 | Methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 452 | 43.4 |
| 191 | Ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 466 | 39.3 |
| 192 | (2-Benzimidazolyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 568 | 49.1 |
| 193 | 1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CH2-CO- | 600 | 62.8 |
| 194 | 3-Phenyl-propyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 542 | 61.1 |
| 195 | 2-Methoxy-ethyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 482 | 58.3 |
| 196 | (2-Pyridyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 515 | 62.8 |
| 197 | Cyclopropyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 464 | 79.9 |
| 198 | Methyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 438 | 51.1 |
| 199 | Ethyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 452 | 54.7 |
| 200 | (2-Benzimidazolyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 554 | 55.2 |
| 201 | 1-Methoxycarbonyl-2-phenyl- | (2-Thienyl)-CO-CO- | 586 | 69.6 |

| | | | | |
|-----|-----------------------------------|---------------------------------|-----|------|
| | ethyl- | | | |
| 202 | 3-Phenyl-propyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 561 | 38.5 |
| 203 | 2-Methoxy-ethyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 501 | 30.3 |
| 204 | (2-Pyridyl)-methyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 534 | 52.4 |
| 205 | Cyclopropyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 483 | 41.7 |
| 206 | Methyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 457 | 23.8 |
| 207 | Ethyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 471 | 31.0 |
| 208 | (2-Benzimidazolyl)-methyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 573 | 50.7 |
| 209 | 1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl- | (Indol-3-yl)-CH2-CO- | 605 | 56.2 |
| 210 | 3-Phenyl-propyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 578 | 66.2 |
| 211 | 2-Methoxy-ethyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 518 | 50.6 |
| 212 | (2-Pyridyl)-methyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 551 | 60.2 |
| 213 | Cyclopropyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 500 | 45.0 |
| 214 | Methyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 474 | 44.3 |
| 215 | Ethyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 488 | 65.7 |
| 216 | (2-Benzimidazolyl)-methyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 590 | 62.2 |
| 217 | 1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl- | (Benzo[b]thiophen-3-yl)-CH2-CO- | 622 | 46.0 |
| 218 | 3-Phenyl-propyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 570 | 87.1 |
| 219 | 2-Methoxy-ethyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 510 | 82.5 |
| 220 | (2-Pyridyl)-methyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 543 | 73.2 |
| 221 | Cyclopropyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 492 | 72.3 |
| 222 | Methyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 466 | 76.7 |
| 223 | Ethyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 480 | 53.8 |
| 224 | (2-Benzimidazolyl)-methyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 582 | 79.8 |
| 225 | 1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-(CH2)4-CO- | 614 | 88.1 |
| 226 | 3-Phenyl-propyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 528 | 34.8 |

| | | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|-----|------|
| 227 | 2-Methoxy-ethyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 468 | 50.6 |
| 228 | (2-Pyridyl)-methyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 501 | 94.8 |
| 229 | Cyclopropyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 450 | 86.7 |
| 230 | Methyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 424 | 68.6 |
| 231 | Ethyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 438 | 57.8 |
| 232 | (2-Benzimidazolyl)-methyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 540 | 62.6 |
| 233 | 1-Methoxycarbonyl-2-phenylethyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 572 | 68.1 |
| 234 | 2-Phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 514 | |
| 235 | 4-Trifluoromethyl-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 568 | 67.1 |
| 236 | 3-Phenyl-propyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 528 | 35.1 |
| 237 | 2-Methoxy-ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 468 | 50.3 |
| 238 | (3,4-Dihydro-quinazolin-2-yl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 554 | 54.7 |
| 239 | Methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 424 | 56.3 |
| 240 | Ethyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 438 | 58.0 |
| 241 | Benzyl- | Phenyl-CH(NH2)-CO- | 509 | 66.0 |
| 242 | Benzyl- | Phenyl-CH(NHCO-O-Benzyl)-CO- | 643 | 72.4 |
| 243 | Benzyl- | (2-Nitrophenyl)-CH2-CO- | 539 | 99.9 |
| 244 | Benzyl- | Phenyl-(CH2)4-CO- | 536 | 60.4 |
| 245 | Benzyl- | (2-Furyl)-CO-CO- | 498 | 73.0 |
| 246 | Propargyl- | Phenyl-CH(NHCO-O-Benzyl)-CO- | 591 | 65.0 |
| 247 | Propargyl- | Phenyl-(CH2)4-CO- | 484 | 74.6 |
| 248 | Propargyl- | (2-Furyl)-CO-CO- | 446 | 66.6 |
| 249 | Propargyl- | Cyclohexyl-CH2-CH2-CO- | 462 | 76.1 |
| 250 | (2-Thienyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 506 | 41.1 |
| 251 | (2-Thienyl)-methyl- | Phenyl-CH(NHCO-O-Benzyl)-CO- | 649 | 83.9 |
| 252 | (2-Thienyl)-methyl- | (2-Nitrophenyl)-CH2-CO- | 545 | 44.5 |

| | | | | |
|-----|--|---|-----|------|
| 253 | (2-Thienyl)-methyl- | Phenyl-(CH ₂) ₄ -CO- | 542 | 35.3 |
| 254 | (2-Thienyl)-methyl- | (2-Furyl)-CO-CO- | 504 | 64.5 |
| 255 | (2-Thienyl)-methyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 520 | 61.0 |
| 256 | Cyclohexyl-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 506 | 36.4 |
| 257 | Cyclohexyl-methyl- | (2-Nitrophenyl)-CH ₂ -CO- | 545 | 54.6 |
| 258 | Cyclohexyl-methyl- | (2-Furyl)-CO-CO- | 504 | 95.8 |
| 259 | 3,4-Dichloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 568 | 40.1 |
| 260 | 3,4-Dichloro-benzyl- | Phenyl-CH(NHCO-O-Benzyl)-CO- | 711 | 69.8 |
| 261 | 3,4-Dichloro-benzyl- | (2-Nitrophenyl)-CH ₂ -CO- | 607 | 67.7 |
| 262 | 3,4-Dichloro-benzyl- | Phenyl-(CH ₂) ₄ -CO- | 604 | 45.3 |
| 263 | 3,4-Dichloro-benzyl- | (2-Furyl)-CO-CO- | 566 | 54.0 |
| 264 | 3,4-Dichloro-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 582 | 74.3 |
| 265 | Cyclohexyl-methyl- | Phenyl-CH(NHCO-O-Benzyl)-CO- | 649 | 68.9 |
| 266 | Cyclohexyl-methyl- | Phenyl-(CH ₂) ₄ -CO- | 542 | 79.7 |
| 267 | Cyclohexyl-methyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 520 | 57.9 |
| 268 | Phenyl-CH(COOCH ₃)- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 558 | 79.3 |
| 269 | Phenyl-CH(COOC(CH ₃) ₃)- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 600 | 94.4 |
| 270 | 2,4-Dichloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 568 | 33.9 |
| 271 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 550 | 15.9 |
| 272 | 2-(4-H ₂ NSO ₂ -Phenyl)-ethyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 593 | 65.0 |
| 273 | 3-Chloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 534 | 32.4 |
| 274 | Phenyl-CH(COOCH ₃)- | (2-Bromophenyl)-CH ₂ -CO- | 630 | 73.6 |
| 275 | Phenyl-CH(COOC(CH ₃) ₃)- | (2-Bromophenyl)-CH ₂ -CO- | 672 | 54.6 |
| 276 | 2,4-Dichloro-benzyl- | (2-Bromophenyl)-CH ₂ -CO- | 640 | 36.8 |
| 277 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Bromophenyl)-CH ₂ -CO- | 622 | 36.3 |
| 278 | 3-Chloro-benzyl- | (2-Bromophenyl)-CH ₂ -CO- | 606 | 31.2 |
| 279 | 2,4-Dichloro-benzyl- | Phenyl-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO- | 640 | 90.5 |
| 280 | (1-Naphthyl)-methyl- | Phenyl-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO- | 622 | 63.3 |

| | | | | |
|-----|----------------------------|-------------------------------|-----|------|
| 281 | 3-Chloro-benzyl- | Phenyl-SO2-CH2-CH2-CO- | 606 | 68.6 |
| 282 | Phenyl-CH(COOH)- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 544 | 89.0 |
| 283 | 2,4-Dichloro-benzyl- | (4-Hydroxyphenyl)-CH2-CO- | 578 | 80.0 |
| 284 | (1-Naphthyl)-methyl- | (4-Hydroxyphenyl)-CH2-CO- | 560 | 52.9 |
| 285 | 3-Chloro-benzyl- | (4-Hydroxyphenyl)-CH2-CO- | 544 | 58.8 |
| 286 | Phenyl-CH(COOCH3)- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CO- | 572 | 68.8 |
| 287 | Phenyl-CH(COOC(CH3)3)- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CO- | 614 | 51.1 |
| 288 | 2,4-Dichloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CO- | 582 | 63.1 |
| 289 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CO- | 564 | 39.2 |
| 290 | 3-Chloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CH2-CO- | 548 | 45.8 |
| 291 | 2-Chloro-benzyl- | (2-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 562 | 23.7 |
| 292 | 2,4-Dichloro-benzyl- | (2-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 596 | |
| 293 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 578 | 55.1 |
| 294 | 2-(4-H2NSO2-Phenyl)-ethyl- | (2-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 621 | 82.7 |
| 295 | (2-Thienyl)-methyl- | Phenyl-CH2-NH-CO- | 515 | 8.0 |
| 296 | (2-Thienyl)-methyl- | N-Cyclohexyl-NH-CO- | 507 | 31.7 |
| 297 | Benzyl- | N-(2,6-Difluorophenyl)-NH-CO- | 531 | 80.4 |
| 298 | Benzyl- | N-Isopropyl-NH-CO- | 461 | 74.7 |
| 299 | Benzyl- | Phenyl-CH2-NH-CO- | 509 | 48.6 |
| 300 | Benzyl- | N-Cyclohexyl-NH-CO- | 501 | 29.4 |
| 301 | 3-Methoxy-benzyl- | N-(2,6-Difluorophenyl)-NH-CO- | 561 | 87.9 |
| 302 | 3-Methoxy-benzyl- | N-Isopropyl-NH-CO- | 491 | 80.4 |
| 303 | 3-Methoxy-benzyl- | Phenyl-CH2-NH-CO- | 539 | 65.8 |
| 304 | 3-Methoxy-benzyl- | N-Cyclohexyl-NH-CO- | 531 | 56.0 |
| 305 | 3-Chloro-benzyl- | N-(2,6-Difluorophenyl)-NH-CO- | 565 | 84.9 |
| 306 | 3-Chloro-benzyl- | N-Isopropyl-NH-CO- | 495 | 90.2 |
| 307 | 3-Chloro-benzyl- | Phenyl-CH2-NH-CO- | 543 | 55.8 |
| 308 | 3-Chloro-benzyl- | N-Cyclohexyl-NH-CO- | 535 | 32.1 |

| | | | | |
|-----|--------------------------------------|----------------------|-----|------|
| 309 | 2,3-Dichloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 568 | 88.9 |
| 310 | (2-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 550 | 47.7 |
| 311 | 3-Methyl-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 514 | 10.4 |
| 312 | 2-Methyl-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 514 | 12.5 |
| 313 | (CH3)2C=CH-CH2-CH2-C(CH3)=CH-CH2- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 546 | 17.2 |
| 314 | 1-Indanyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 526 | 14.4 |
| 315 | 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 540 | 23.5 |
| 316 | 2-Fluoro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 518 | 14.4 |
| 317 | 3-Phenyl-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 576 | 14.5 |
| 318 | (1,2,3,4-Tetrahydro-2-furyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 494 | 16.4 |
| 319 | 2,3-Dichloro-benzyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 530 | 38.0 |
| 320 | (2-Naphthyl)-methyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 512 | 38.8 |
| 321 | 3-Methyl-benzyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 476 | |
| 322 | 2-Methyl-benzyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 476 | 66.3 |
| 323 | (CH3)2C=CH-CH2-CH2-C(CH3)=CH-CH2- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 508 | 23.6 |
| 324 | 1-Indanyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 488 | 60.5 |
| 325 | 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 502 | 33.8 |
| 326 | 2-Fluoro-benzyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 480 | 25.6 |
| 327 | 3-Phenyl-benzyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 538 | 17.4 |
| 328 | (1,2,3,4-Tetrahydro-2-furyl)-methyl- | Methoxy-CH2-CH2-CO- | 456 | 87.0 |
| 329 | 2,3-Dichloro-benzyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 578 | 25.7 |
| 330 | (2-Naphthyl)-methyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 560 | 14.4 |
| 331 | 3-Methyl-benzyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 524 | 37.6 |
| 332 | 2-Methyl-benzyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 524 | 31.7 |
| 333 | (CH3)2C=CH-CH2-CH2- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 556 | 22.3 |

| | C(CH ₃)=CH-CH ₂ - | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 334 | 1-Indanyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 536 | |
| 335 | 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 550 | 79.6 |
| 336 | 2-Fluoro-benzyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 528 | 58.1 |
| 337 | 3-Phenyl-benzyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 586 | 51.2 |
| 338 | (1,2,3,4-Tetrahydro-2-furyl)-methyl- | 2-Methoxy-phenyl-CO- | 504 | 50.7 |
| 339 | 2,3-Dichloro-benzyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 592 | 46.8 |
| 340 | (2-Naphthyl)-methyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 574 | 37.2 |
| 341 | 3-Methyl-benzyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 538 | 44.6 |
| 342 | 2-Methyl-benzyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 538 | 85.3 |
| 343 | (CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 570 | 48.1 |
| 344 | 1-Indanyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 550 | 52.2 |
| 345 | 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 564 | 39.8 |
| 346 | 2-Fluoro-benzyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 542 | 36.0 |
| 347 | 3-Phenyl-benzyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 600 | 19.3 |
| 348 | (1,2,3,4-Tetrahydro-2-furyl)-methyl- | Phenoxy-CH ₂ -CH ₂ -CO- | 518 | 46.3 |
| 349 | 2,3-Dichloro-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 568 | 50.4 |
| 350 | (2-Naphthyl)-methyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 550 | |
| 351 | 3-Methyl-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 514 | 27.2 |
| 352 | 2-Methyl-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 514 | 35.2 |
| 353 | (CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 546 | 47.9 |
| 354 | 1-Indanyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 526 | 37.2 |
| 355 | 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 540 | 46.8 |
| 356 | 2-Fluoro-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 518 | 47.4 |
| 357 | 3-Phenyl-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 576 | 61.9 |

| | | | | |
|-----|--------------------------------------|----------------------------------|-----|--------|
| 358 | (1,2,3,4-Tetrahydro-2-furyl)-methyl- | Cyclohexyl-CH2-CO- | 494 | 55.5 |
| 359 | 2,3-Dichloro-benzyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 554 | 37.9 |
| 360 | (2-Naphthyl)-methyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 536 | 36.9 |
| 361 | 3-Methyl-benzyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 500 | 29.4 |
| 362 | 2-Methyl-benzyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 500 | 44.1 |
| 363 | (CH3)2C=CH-CH2-CH2-C(CH3)=CH-CH2- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 532 | 48.3 |
| 364 | 1-Indanyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 512 | 52.6 |
| 365 | 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 526 | 45.1 |
| 366 | 2-Fluoro-benzyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 504 | 38.4 |
| 367 | 3-Phenyl-benzyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 562 | 25.5 |
| 368 | (1,2,3,4-Tetrahydro-2-furyl)-methyl- | Cyclopentyl-CH2-CO- | 480 | 51.0 |
| 369 | 2,4-Difluorophenyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 590 | - 33.7 |
| 370 | 4-tert.-Butylphenyl- | 3,4-Dimethoxyphenyl-SO2- | 656 | 50.1 |
| 371 | 4-tert.-Butylphenyl- | 2,5-Dimethoxyphenyl-SO2- | 656 | 38.6 |
| 372 | 2,4-Difluorophenyl- | 2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl-SO2- | 646 | 23.1 |
| 373 | 2,6-Dichlorophenyl- | 3-Fluoro-2,4-dimethylphenyl-SO2- | 654 | 20.6 |
| 374 | 3-Chloro-4-fluorophenyl- | 4-Fluoro-3,5-dimethylphenyl-SO2- | 638 | 70.3 |
| 375 | 2-Cyanophenyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 579 | 80.6 |
| 376 | 4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 648 | 66.6 |
| 377 | 4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 668 | 36.8 |
| 378 | 4-Fluorophenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO2- | 660 | 43.6 |
| 379 | 4-(4-Fluorophenoxy)-phenyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 664 | |
| 380 | 2-Chlorophenyl- | 2,5-Dimethoxyphenyl-SO2- | 634 | 28.1 |
| 381 | 2-Cyanophenyl- | 2,5-Dimethoxyphenyl-SO2- | 625 | 60.8 |
| 382 | 2,3-Dichlorophenyl- | 3,4-Dichlorophenyl-SO2- | 676 | 47.1 |
| 383 | 4-(4-Chlorophenoxy)-phenyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 680 | 42.2 |

| | | | | |
|-----|--|--|-----|------|
| 384 | 3-Trifluoromethyl-phenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 622 | 57.2 |
| 385 | 2-Cyanophenyl- | 4-tert.-Butylphenyl-SO ₂ - | 621 | 64.8 |
| 386 | 2-Acetyl-phenyl- | 2,4-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 650 | 33.5 |
| 387 | 2-Acetyl-phenyl- | 2,3-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 650 | 29.8 |
| 388 | Benzyl- | (3-Thienyl)-CH-(CH ₃)-CO- | 514 | 63.7 |
| 389 | Benzyl- | (2-Furyl)-CH ₂ -CO- | 484 | 51.5 |
| 390 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH-(CH ₃)-CO- | 564 | 89.8 |
| 391 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Furyl)-CH ₂ -CO- | 534 | 55.4 |
| 392 | (1-Phenylcyclopentyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 568 | 55.6 |
| 393 | (1-Phenylcyclopentyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH-(CH ₃)-CO- | 582 | 16.7 |
| 394 | (1-Phenylcyclopentyl)-methyl- | (2-Furyl)-CH ₂ -CO- | 552 | 72.5 |
| 395 | 2-Ethyl-2-(4-Methoxyphenyl)-butyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 600 | 50.9 |
| 396 | [3-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 590 | 53.2 |
| 397 | [3-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-methyl- | (2-Thienyl)-CH-(CH ₃)-CO- | 604 | 44.0 |
| 398 | Phenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 540 | |
| 399 | 4-Acetylamino-2-methylphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO ₂ - | 645 | |
| 400 | 5-Acetylamino-2-methylphenyl- | 2,5-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 679 | |
| 401 | 4-Acetylamino-2,6-dimethylphenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 639 | |
| 402 | Phenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 554 | |
| 403 | 2-Acetylphenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO ₂ - | 684 | |
| 404 | 2-Acetylphenyl- | 4-Trifluoromethyl-phenyl-SO ₂ - | 650 | |
| 405 | 4-Chlorophenyl- | 4-Chlorophenyl-SO ₂ - | 608 | |
| 406 | 4-Chlorophenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 574 | |
| 407 | 3-Acetylphenyl- | 4-Methoxyphenyl-SO ₂ - | 612 | |
| 408 | 3-Acetylphenyl- | 2-Chlorophenyl-SO ₂ - | 616 | |

| | | | | |
|-----|---------------------------|-------------------------------|-----|--|
| 409 | 3-Acetylphenyl- | 2-Chloro-6-methylphenyl-SO2- | 630 | |
| 410 | 3-Acetylphenyl- | 4-tert.-Butylphenyl-SO2- | 638 | |
| 411 | 3-Acetylphenyl- | 4-Fluorophenyl-SO2- | 600 | |
| 412 | 3-Acetylphenyl- | 3,4-Dichlorophenyl-SO2- | 650 | |
| 413 | 3-Acetylphenyl- | 2,4-Difluorophenyl-SO2- | 618 | |
| 414 | 3-Acetylphenyl- | 3-Trifluoromethyl-phenyl-SO2- | 650 | |
| 415 | 4-Trifluoromethyl-phenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 665 | |
| 416 | 2,5-Difluorophenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 633 | |
| 417 | 4-tert.-Butylphenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 653 | |
| 418 | 4-Isopropylphenyl- | 2-Chloro-4-cyanophenyl-SO2- | 641 | |
| 419 | 4-Methoxyphenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 627 | |
| 420 | 4-Ethoxyphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 618 | |
| 421 | 5-Chloro-2-methoxyphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 638 | |
| 422 | 5-Chloro-2-methoxyphenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO2- | 706 | |
| 423 | 2-Fluorophenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 615 | |
| 424 | 1-Naphthyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 647 | |
| 425 | 2-Trifluoromethyl-phenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 665 | |
| 426 | 2-Ethylphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 602 | |
| 427 | 2,4-Dimethylphenyl- | Phenyl-SO2- | 568 | |
| 428 | 2,4,5-Trimethylphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 616 | |
| 429 | 2,5-Dimethylphenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO2- | 670 | |
| 430 | 5-Chloro-2-methylphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 622 | |
| 431 | 4-Fluorophenyl- | Phenyl-SO2- | 558 | |
| 432 | 3-Chloro-2-methylphenyl- | Phenyl-SO2- | 588 | |
| 433 | 4-Chloro-2-methylphenyl- | Phenyl-SO2- | 588 | |
| 434 | 2,3-Dichlorophenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 642 | |
| 435 | 3-Trifluoromethyl-phenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO2- | 710 | |
| 436 | 5-Chloro-2-methylphenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO2- | 690 | |

| | | | | |
|-----|---------------------------|---|-----|--|
| 437 | 2-Fluorophenyl- | 2,4,5-Trichlorophenyl-SO ₂ - | 660 | |
| 438 | 2,6-dimethylphenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 568 | |
| 439 | 2,3-Dimethylphenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 568 | |
| 440 | 1-Naphthyl- | 3,4-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 658 | |
| 441 | 4-Ethoxyphenyl- | 3,4-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 652 | |
| 442 | 1-Naphthyl- | 4-Chlorophenyl-SO ₂ - | 624 | |
| 443 | 3,5-Dichlorophenyl- | 3,4-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 676 | |
| 444 | 2,4,5-Trimethylphenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO ₂ - | 639 | |
| 445 | 3,4-Dichlorophenyl- | 3,4-Dichlorophenyl-SO ₂ - | 676 | |
| 446 | 3,4-Dimethoxyphenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 614 | |
| 447 | 4-Fluorophenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 572 | |
| 448 | 4-Bromophenyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 668 | |
| 449 | 2-Chlorophenyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 624 | |
| 450 | 2-Methylphenyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 604 | |
| 451 | 2-Methoxyphenyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 620 | |
| 452 | Phenyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 590 | |
| 453 | 2,6-Diethylphenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 596 | |
| 454 | 2,6-Diisopropylphenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 624 | |
| 455 | 2-Biphenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 630 | |
| 456 | 2-Naphthyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 640 | |
| 457 | 4-Methylphenyl- | 2-Naphthyl-SO ₂ - | 604 | |
| 458 | 2,4-Dimethoxyphenyl- | 4-Methylphenyl-SO ₂ - | 614 | |
| 459 | 2,5-Dimethylphenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO ₂ - | 625 | |
| 460 | 2-Chloro-4-methoxyphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO ₂ - | 638 | |
| 461 | 2-Methoxy-5-methylphenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 584 | |
| 462 | 3-Methoxy-4-methylphenyl- | Phenyl-SO ₂ - | 584 | |
| 463 | 2-Methoxyphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO ₂ - | 604 | |
| 464 | 3-Hydroxyphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO ₂ - | 590 | |

| | | | | |
|-----|---------------------------------------|-----------------------------------|-----|------|
| 465 | 3,4-Dichlorophenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 642 | |
| 466 | 3-Acetylphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 616 | |
| 467 | 2,6-Diethylphenyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 610 | |
| 468 | 5-Chloro-2-methoxyphenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 661 | |
| 469 | 5-Chloro-2-methylphenyl- | Phenyl-SO2- | 588 | |
| 470 | 2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 676 | |
| 471 | 2-Acetylphenyl- | 2,4-Difluorophenyl-SO2- | 618 | |
| 472 | 1-Acetylamino-2-naphthyl- | 4-Methylphenyl-SO2- | 661 | |
| 473 | 4-Ethylphenyl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 602 | |
| 474 | 2,5-Dichlorophenyl- | 4-Methoxyphenyl-SO2- | 638 | |
| 475 | 2,4-Difluorophenyl- | 4-Fluoro-3,5-dimethylphenyl-SO2- | 622 | |
| 476 | 4-Trifluoromethoxyphenyl- | 2,5-Dimethoxyphenyl-SO2- | 684 | |
| 477 | 2-Chlorophenyl- | 3,4-Dimethoxyphenyl-SO2- | 634 | |
| 478 | 2-Methyl-1-naphthyl- | Phenyl-SO2- | 604 | |
| 479 | 2,6-dimethylphenyl- | 4-Acetylaminophenyl-SO2- | 625 | |
| 480 | 1,3-Dihydro-1-oxo-benzo[c]furan-6-yl- | 4-Chlorophenyl-SO2- | 630 | |
| 481 | Benzyl- | (5-methyl-2-thienyl)-CH-(CH3)-CO- | 528 | 62.6 |
| 482 | 3-Nitro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 545 | |
| 483 | Neopentyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 480 | |
| 484 | Isopropyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 452 | |
| 485 | 2-Ethoxy-benzyl- | (2-Thienyl)-CH2-CO- | 544 | |
| 486 | 3-Nitro-benzyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 545 | |
| 487 | Neopentyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 480 | |
| 488 | Isopropyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 452 | |
| 489 | 2-Ethoxy-benzyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 544 | |
| 490 | 2,2,2-Trifluoroethyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 492 | |

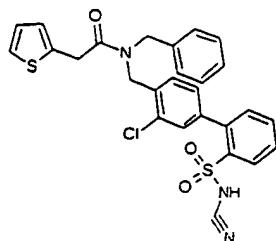
| | | | | |
|-----|-------------------------------------|--------------------------|-----|--|
| 491 | 2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-ethyl- | (3-Thienyl)-CH2-CO- | 582 | |
| 492 | 3-Nitro-benzyl- | (2-Fluorophenyl)-CH2-CO- | 557 | |
| 493 | Neopentyl- | (2-Fluorophenyl)-CH2-CO- | 492 | |
| 494 | Isopropyl- | (2-Fluorophenyl)-CH2-CO- | 464 | |
| 495 | 2-Ethoxy-benzyl- | (2-Fluorophenyl)-CH2-CO- | 556 | |
| 496 | 2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-ethyl- | (2-Fluorophenyl)-CH2-CO- | 594 | |
| 497 | 1-Indanyl- | Phenyl-CH2-CO- | 520 | |
| 498 | 3-Nitro-benzyl- | Phenyl-CH2-CO- | 539 | |
| 499 | Neopentyl- | Phenyl-CH2-CO- | 474 | |
| 500 | Isopropyl- | Phenyl-CH2-CO- | 446 | |
| 501 | 2,2,2-Trifluoroethyl- | Phenyl-CH2-CO- | 486 | |
| 502 | 2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-ethyl- | Phenyl-CH2-CO- | 576 | |
| 503 | 1-Indanyl- | (4-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 554 | |
| 504 | 3-Nitro-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 573 | |
| 505 | Neopentyl- | (4-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 508 | |
| 506 | Isopropyl- | (4-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 480 | |
| 507 | 2-Ethoxy-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 572 | |
| 508 | 2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-ethyl- | (4-Chlorophenyl)-CH2-CO- | 610 | |
| 509 | 3-Nitro-benzyl- | 4-Chloro-phenyl-CO- | 559 | |
| 510 | Isopropyl- | 4-Chloro-phenyl-CO- | 466 | |
| 511 | 2-Ethoxy-benzyl- | 4-Chloro-phenyl-CO- | 558 | |
| 512 | 2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-ethyl- | 4-Chloro-phenyl-CO- | 596 | |

| No. | R2 | R1-X | R7 | MS (ES-):M- 1) | Restaktivität(%) des NCBE bei 10 µM |
|-----|----------------------|---------------------------------------|-----------|--------------------------|---|
| 513 | Benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 514 | 88.6 |
| 514 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 564 | 74.9 |
| 515 | (2-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 564 | 68.9 |
| 516 | 2-Chloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 548 | 98.7 |
| 517 | (2-Thienyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 520 | 86.2 |
| 518 | 2-Phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 528 | 93.5 |
| 519 | 2-Fluoro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 532 | 95.6 |
| 520 | 2,3-Dichloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 582 | 85.9 |
| 521 | Benzyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 528 | 88.2 |
| 522 | (1-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 578 | 85.6 |
| 523 | (2-Naphthyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 578 | 92.3 |
| 524 | 2-Chloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 562 | |
| 525 | (2-Thienyl)-methyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 534 | 74.0 |
| 526 | 2-Phenyl-ethyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 542 | 64.9 |
| 527 | 2-Fluoro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 546 | 67.5 |
| 528 | 2,3-Dichloro-benzyl- | (2-Thienyl)-CH(CH ₃)-CO- | 4-Methyl- | 596 | 72.0 |
| 529 | Benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 542 | 89.4 |
| 530 | (1-Naphthyl)-methyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 592 | 89.8 |
| 531 | (2-Naphthyl)-methyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 592 | 75.6 |
| 532 | 2-Chloro-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 576 | 71.0 |
| 533 | (2-Thienyl)-methyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 548 | 75.5 |
| 534 | 2-Phenyl-ethyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 556 | 80.0 |
| 535 | 2-Fluoro-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 560 | 84.0 |
| 536 | 2,3-Dichloro-benzyl- | (4-Chlorophenyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 610 | 76.3 |
| 537 | Benzyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 514 | 54.4 |

| | | | | | |
|-----|----------------------|----------------------------------|-----------|-----|------|
| 538 | (1-Naphthyl)-methyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 564 | 80.3 |
| 539 | (2-Naphthyl)-methyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 564 | 65.2 |
| 540 | 2-Chloro-benzyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 548 | 64.6 |
| 541 | (2-Thienyl)-methyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 520 | 52.8 |
| 542 | 2-Phenyl-ethyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 528 | 67.4 |
| 543 | 2-Fluoro-benzyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 532 | 58.3 |
| 544 | 2,3-Dichloro-benzyl- | (3-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 582 | 82.2 |
| 545 | Benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 514 | 70.1 |
| 546 | (1-Naphthyl)-methyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 564 | 63.6 |
| 547 | (2-Naphthyl)-methyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 564 | 76.5 |
| 548 | 2-Chloro-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 548 | 65.2 |
| 549 | (2-Thienyl)-methyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 520 | 67.3 |
| 550 | 2-Phenyl-ethyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 528 | 63.3 |
| 551 | 2-Fluoro-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 532 | 82.6 |
| 552 | 2,3-Dichloro-benzyl- | Cyclohexyl-CH ₂ -CO- | 4-Methyl- | 582 | 61.5 |
| 553 | Benzyl- | (2-Thienyl)-CH ₂ -CO- | 5-Chloro- | 534 | 85.7 |

Beispiel 554

4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-chloro-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



a) 4-Brom-1-brommethyl-2-chlor-benzol

7.1 ml 4-Brom-2-chlortoluol werden in 20 ml Chlorbenzol gelöst und bei 130 °C portionsweise mit einer Mischung aus 9.4 g N-Bromsuccinimid und 200 mg

5 Dibenzoylperoxid versetzt. 30 Minuten wird unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und je 1 mal mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2SO_3 -Lösung und 100 ml einer gesättigten wäßrigen NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 11.0 g eines blaßgelben Öls.

10 R_f (EE/HEP 1:8) = 0.49MS (DCI) : 283 (M+H)⁺

b) Benzyl-(4-brom-2-chlor-benzyl)amin

765 μl Benzylamin werden in 10 ml THF (wasserfrei) gelöst und bei 0°C mit 1.0 g 4-

15 Brom-1-brommethyl-2-chlorbenzol versetzt und 4 h bei RT gerührt. Anschließend werden 100 ml einer halbgesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung zugesetzt und drei mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über MgSO_4 wird getrocknet und an Kieselgel mit DIP chromatographiert. Man erhält 590 mg eines farblosen Öls.

 R_f (DIP) = 0.30MS (DCI) : 310 (M+H)⁺

20

c) 2-Thiophen-2-yl-essigsäure-benzyl-(4-brom-2-chlor-benzyl)amid

580 mg Benzyl-(4-brom-2-chlor-benzyl)amin werden in 10 ml CH_2Cl_2 (wasserfrei) gelöst und zunächst mit 300 μl Pyridin, dann mit 330 mg 2-Thiophen-2-yl-

25 acetylchlorid versetzt. 4 h wird bei RT gerührt, dann mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Über MgSO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. An Kieselgel wird mit DIP chromatographiert und man erhält 490 mg eines farblosen Öls.

 R_f (DIP) = 0.56MS (ES) : 434 (M+H)⁺

30

d) 4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-chloro-biphenyl-2-

sulfonsäure-*t*-butylamid

480 mg 2-Thiophen-2-yl-essigsäure-benzyl-(4-brom-2-chlor-benzyl)amid, 426 mg N-*t*-Butyl-2-dihydroxyboran-2-yl-benzolsulfonamid (J.Med.Chem. 1997, 40, 547), 26.2

5 mg Triphenylphosphin, 11.2 mg Pd(II)-acetat und 133 mg Na₂CO₃ werden in 1 ml Wasser, 0.5 ml EtOH sowie 5 ml Toluol suspendiert und 2 h lang unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, anschließend werden die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und an Kieselgel mit DIP chromatographiert. Man erhält 520 mg eines farblosen, 10 amorphen Feststoffs.

R_f(DIP) = 0.20

MS (ES) : 567 (M+H)⁺

e) 4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-chloro-biphenyl-2-sulfonamid

15 510 mg 4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-chloro-biphenyl-2-sulfonsäure-*t*-butylamid und 110 µl Anisol werden in 3 ml Trifluoressigsäure bei RT 18 h stehen gelassen. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, in 5 ml Toluol aufgenommen und erneut flüchtige Bestandteile im Vakuum 20 entfernt. Man erhält 586 mg eines farblosen Öls, das ohne Reinigung weiter verwendet wird.

R_f(DIP) = 0.12

MS (ES) : 511 (M+H)⁺

f) 4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-chloro-biphenyl-2-

25 sulfonylcyanamid

586 mg 4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-chloro-biphenyl-2-sulfonamid, 372 mg K₂CO₃ sowie 180 µl einer 5 molaren Lösung von BrCN in Acetonitril werden 1.5 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das 30 gesamte Reaktionsgemisch an Kieselgel mit EE/MeOH 10:1 chromatographiert. Man erhält 181 mg eines farblosen, amorphen Feststoffs.

R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.22 IR (CN) : 2172.5 cm^{-1} MS (ES) : 536
 $(M+H)^+$ Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 15%

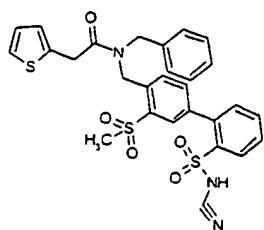
Die Titelverbindung des Beispiels 555 wurde analog Beispiel 554 synthetisiert.

5

Beispiel 555

4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-methylsulfonyl-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

10



a) 2-Brom-5-methyl-benzolsulfonyl chlorid

15 40 g 4-Bromtoluol werden unter Rühren langsam bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ in 250 ml Chlorsulfinsäure eingetragen. 30 Minuten wird bei dieser Temperatur nachgerührt, man läßt auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen und gießt auf überschüssiges Eis. Das Produkt wird abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Über P_4O_{10} wird im Vakuum getrocknet und man erhält 63 g eines farblosen Feststoffs, der direkt weiter
20 umgesetzt wird.

b) 2-Brom-5-methyl-benzolsulfinsäure

25 37.6 g Natriumsulfit werden in 500 ml Wasser gelöst und auf $70\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Bei dieser Temperatur werden portionsweise 62 g 2-Brom-5-methyl-benzolsulfonyl chlorid zugegeben. Hierbei wird gleichzeitig eine 10 N wäßrige NaOH-Lösung zugetropft, sodaß der pH-Wert der Lösung zwischen pH=9 und pH=10 gehalten

wird. 1.5 Stunden wird bei 70 °C nachgerührt, die Lösung abfiltriert und anschließend im Eisbad mit einer gesättigten wäßrigen HCl-Lösung auf pH=0 gestellt. 30 Minuten wird nachgerührt, anschließend das Produkt abfiltriert, mit wenig Wasser nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 49.6 g weißer Kristalle,
5 mp 120-122 °C.

MS (ES) : 236 (M+H)⁺

c) Natrium-2-brom-5-methyl-benzolsulfinat

49.6 g 2-Brom-5-methyl-benzolsulfinsäure werden in 400 ml Methanol gelöst und
10 mit einer äquimolaren Menge NaOH in 50 ml Wasser versetzt. 3 Stunden wird bei RT nachgerührt, die Lösung abfiltriert und anschließend die Solventien im Vakuum entfernt. Zuletzt werden Wasserreste azeotrop mit 50 ml Touol entfernt. Der feste Rückstand wird über P₄O₁₀ im Vakuum getrocknet und man erhält 54.0 g
Produkt, mp 288-290 °C (unter Zersetzung).

15

d) 1-Brom-2-methansulfonyl-4-methyl-benzol

54.0 g Natrium-2-brom-5-methyl-benzolsulfinat werden in 300 ml wasserfreiem DMF suspendiert und mit 45.7 ml Methyliodid versetzt. Dabei steigt die Temperatur der
20 Lösung auf 50 °C an. 3 Stunden wird bei 50 °C nachgerührt und das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 500 ml Wasser verrührt, 1 Stunde bei 0 °C nachgerührt und abfiltriert. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus 400 ml HEP/250 ml EE mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 27.0 g farbloser Kristalle, mp 110-114 °C.

25 R_f(EE/HEP 1:4) = 0.09 MS (DCI) : 250 (M+H)⁺

e) 1-Brom-4-brommethyl-2-methansulfonyl-benzol

9.9 g 1-Brom-2-methansulfonyl-4-methyl-benzol werden in 100 ml Chlorbenzol
30 aufgenommen, 77 mg Benzoylperoxid sowie 7.1 g N-Bromsuccinimid zugegeben und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Solvens im Vakuum

entfernt, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und 2 mal mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung und 1 mal mit 50 ml Wasser gewaschen. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus 80 ml HEP/30 ml EE umkristallisiert und man erhält 6.9 g eines blaßgelben

5 Feststoffs, mp 120-124 °C.

R_f (EE/HEP 1:2) = 0.38

MS (DCI) : 329 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

f) Benzyl-(4-brom-2-methylsulfonyl-benzyl)amin

10 652 μl Benzylamin werden in 10 ml THF (wasserfrei) gelöst und bei 0°C langsam 1.0 g 1-Brom-4-brommethyl-2-methylsulfonyl-benzol zugegeben. 4 h wird bei RT gerührt, anschließend mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung versetzt und 2 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über MgSO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit MTB/DIP 1:1 liefert 15 510 mg eines farblosen Öls.

R_f (DIP) = 0.10

MS (ES) : 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

g) 4'-{[Benzyl-(2-thiophen-2-yl-acetyl)amino]-methyl}-3'-methylsulfonyl-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

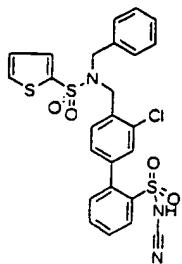
20

R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.21 IR (CN) : 2175.3 cm^{-1} MS (ES) : 580 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 31%

25 Beispiel 556

4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-chlor-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



a) Thiophen-2-sulfonsäure-benzyl-(4-brom-2-chlor-benzyl)amid

2.0 g Benzyl-(4-brom-2-chlor-benzyl)amin (Beispiel X b) und 1.0 g Pyridin werden in
 5 20 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei RT langsam mit 1.4 g Thiophen-2-sulfonsäurechlorid
 versetzt. 4 h wird bei RT gerührt, anschließend mit 200 ml EE verdünnt und 2 mal
 mit je 100 ml einer 5% wäßrigen Natriumhydrogensulfat-Lösung sowie 2 mal mit je
 50 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Über
 Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.
 10 Chromatographie an Kieselgel mit DIP liefert 1.5 g eines farblosen Öls.
 $R_f(\text{DIP}) = 0.21$ MS (FAB) : 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Die weitere Umsetzung zur Titelverbindung des Beispiels 556 erfolgt analog
 Beispiel 554 d)-f).

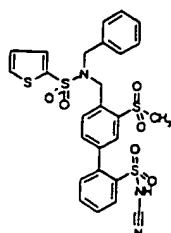
15 b) 4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-chlor-biphenyl-2-
 sulfonylcyanamid
 $R_f(\text{EE}/\text{MeOH } 10:1) = 0.17$ IR (CN) : 2178.5 cm^{-1} MS (FAB) : 580
 $(\text{M}+\text{Na})^+$

20 Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 0%

Die Titelverbindung des Beispiel 557 wird analog Beispiel 556 aus der
 Titelverbindung des Beispiel 555 b) synthetisiert:

25 Beispiel 557

4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-methylsulfonyl-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



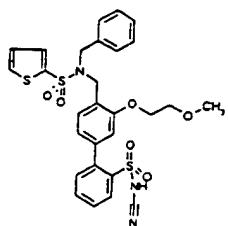
R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.28 IR (CN) : 2175.0 cm^{-1} MS (ES) : 602 ($M+\text{H}$) $^+$

5 Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 14%

Beispiel 558

4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

10



a) 4-Methyl-3-(2-methoxy)ethoxy-anilin

22.0 g 3-Hydroxy-4-methyl-anilin, 24.9 g 2-Bromethylmethylether und 233 g Cs_2CO_3 ,
 15 werden in 570 ml DMF gelöst und 8 h bei 40°C gerührt. 3 l einer 10% wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden zugegeben, 6 mal mit je 750 ml EE extrahiert und 2 mal mit je 1 l einer 10% wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Über Natriumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 32.9 g eines gelben Öls, das so weiter eingesetzt wird.
 20 R_f (EE/HEP 1:1) = 0.33

b) 4-Methyl-3-(2-methoxy)ethoxy-brombenzol

32.8 g 4-Methyl-3-(2-methoxy)ethoxy-anilin werden in 660 ml einer halbgesättigten wäßrigen HBr-Lösung suspendiert und bei 0°C eine Lösung von 12.5 g NaNO₃ in 25 ml Wasser langsam zugetropft. 30 Minuten wird bei 0°C nachgerührt und anschließend diese Lösung zu einer auf 50°C erwärmten Lösung von 51.9 g CuBr in 490 ml einer gesättigten wäßrigen HBr-Lösung langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über einen Zeitraum von 6 h langsam von 50°C auf 70°C erwärmt. Nach anschließendem Abkühlen wird 4 mal mit je 500 ml Diethylether extrahiert, mit 500 ml einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 1:8 liefert 15.4 g eines farblosen Öls.

R_f(EE/HEP 1:1) = 0.41

MS (DCI) : 245 (M+H)⁺

15 c) 4-Brommethyl-3-(2-methoxy)ethoxy-brombenzol

15.3 g 4-Methyl-3-(2-methoxy)ethoxy-brombenzol werden in 300 ml Chlorbenzol gelöst und unter Rückfluß ein Gemisch aus 11.1 g N-Bromsuccinimid und 125 mg Benzoylperoxid portionsweise zugegeben. 24 h wird unter Rückfluß gekocht, das Solvens im Vakuum entfernt und anschließend mit 500 ml CH₂Cl₂ aufgenommen. Mit zunächst 200 ml einer gesättigten wäßrigen Na₂SO₄-Lösung, anschließend mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung wird gewaschen. Über Natriumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 1:15 liefert 12.8 g eines blaßgelben Öls.

25 R_f(EE/HEP 1:4) = 0.42

MS (DCI) : 323 (M+H)⁺

d) Benzyl-[4-brom-2-(2-methoxy)ethoxy-benzyl]amin

2.4 ml Benzylamin werden in 20 ml THF (wasserfrei) gelöst und bei 0°C langsam mit 30 3.2 g 4-Brommethyl-3-(2-methoxy)ethoxy-brombenzol versetzt. 19 h wird bei RT gerührt, anschließend mit 200 ml EE verdünnt und mit 100 ml einer gesättigten

wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Über Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit MTB liefert 1.3 g eines farblosen Öls.

5 R_f (MTB) = 0.20

MS (DCI) : 350 (M+H)⁺

e)

1.2 g Benzyl-[4-brom-2-(2-methoxy)ethoxy-benzyl)amin, 713 mg Thiophen-2-sulfonsäurechlorid und 430 μ l Pyridin werden in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und 17 h bei

10 RT gerührt. Anschließend wird mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und zunächst 2 mal mit

je 50 ml einer 5% wäßrigen Natriumhydrogensulfat-Lösung und dann mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Über Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit DIP liefert 900 mg eines farblosen Öls.

15

R_f (DIP) = 0.2

MS (ES) : 496 (M+H)⁺

f) Dihydroxyboran-2-yl-benzolsulfonamid

20

50 g N-*t*-Butyl-2-dihydroxyboran-2-yl-benzolsulfonamid (J. Med. Chem. 1997, 40, 547) und 23.3 g Anisol werden in 500 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 Tage bei RT stehen gelassen. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, in 100 ml Wasser aufgenommen und erneut die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Schließlich wird in 100 ml Toluol aufgenommen und nochmals die

25

flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält 56 g eines farblosen Öls, das ohne Reinigung weiter eingesetzt wird.

R_f (MTB) ~ 0.4

g) Dihydroxyboran-2-yl-benzolsulfonsäure-dimethylaminomethylenamid

30

20 g Dihydroxyboran-2-yl-benzolsulfonamid und 66 ml Dimethylformamid-

dimethylacetal werden in 200 ml DMF (wasserfrei) gelöst und 18 h bei RT stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf 1.5 l Wasser gegossen und 4 mal mit je 500 ml EE extrahiert. Über Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Kristallisation aus 100 ml EE liefert 5.2 g farbloser Kristalle, mp 5 175°C (unter Zersetzung).

R_f (EE) = 0.25

h) {[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonsäure-dimethylaminomethylenamid

10

900 mg Thiophen-2-sulfonsäure-benzyl-[4-brom-2-(2-methoxy)ethoxy-benzyl]amid, 1.4 g Dihydroxyboran-2-yl-benzolsulfonsäure-dimethylaminomethylenamid, 47 mg Triphenylphosphin, 20 mg Pd(II)acetat und 575 mg Na_2CO_3 werden in 30 ml Toluol, 5 ml Wasser sowie 5 ml EtOH suspendiert. 6 h wird unter Rückfluß gekocht, dann 15 lässt man abkühlen und verdünnt mit 100 ml EE. 2 mal wird mit je 50 ml einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit MTB liefert 560 mg eines farblosen, viskosen Öls.

R_f (MTB) = 0.13

MS (ES) : 628 (M+H)⁺

20

i) {[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonamid

550 mg {[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-25 biphenyl-2-sulfonsäure-dimethylaminomethylenamid werden in 5 ml EtOH und 5 ml einer gesättigten wäßrigen HCl-Lösung 1 h unter Rückfluß gekocht. 100 ml einer 10% wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden zugegeben und 3 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit MTB/DIP 1:1 liefert 188 mg 30 eines farblosen Öls.

R_f (MTB/DIP 1:1) = 0.33

MS (ES) : 573 (M+H)⁺

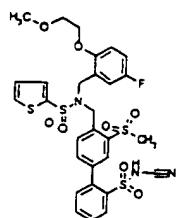
j) 4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

5 180 mg {[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonamid, 63 μ l einer 5 molaren BrCN-Lösung in Acetonitril sowie 131 mg K_2CO_3 werden in 3 ml Acetonitril (wasserfrei) suspendiert und 2 h unter Rückfluß gekocht. Man lässt abkühlen und chromatographiert das gesamte Reaktionsgemisch an Kieselgel mit EE/MeOH 10:1 und erhält 149 mg eines amorphen Feststoffs.

10 R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.13 IR (CN) : 2175.3 cm^{-1} MS (FAB) : 598 ($M+H$)⁺
Restaktivität des NCBE bei 10 μ M : 30%

Beispiel 559

15 4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



a) 4-Fluor-1-(2-methoxy-ethoxy)-2-methyl-benzol

20 10 g 4-Fluor-2-methyl-phenol, 7.5 ml 1-Brom-2-methoxy-ethan sowie 22 g K_2CO_3 werden in 200 ml DMF (wasserfrei) suspendiert und 12 h bei 120°C gerührt. Man lässt abkühlen und entfernt das Solvens im Vakuum. Mit 400 ml MTB wird aufgenommen und 3 mal mit je 200 ml einer 10% wäßrigen NaOH-Lösung sowie 1 mal mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über

25 Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 10.4 g eines blaßgelben Öls.

R_f (EE/HEP) = 0.39 MS (DCI) : 185 ($M+H$)⁺

b) 2-Brommethyl-4-fluor-1-(2-methoxy-ethoxy)-benzol

10.4 g 4-Fluor-1-(2-methoxy-ethoxy)-2-methyl-benzol werden in 100 ml Chlorbenzol

5 gelöst und bei Rückflußtemperatur portionsweise mit einer Mischung aus 10.1 g NBS und 200 mg Benzoylperoxid versetzt. 30 Minuten wird unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen und verdünnt mit 300 ml EE. Anschließend wird zunächst 1 mal mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2SO_3 -Lösung, dann 2 mal mit je 100 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Über

10 Magnesiumsulfat wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 1:4 liefert 5.2 g eines farblosen Öls.
 $R_f(\text{EE/HEP 1:4}) = 0.20$ MS (DCI) : 262 (M+H)⁺

b1) 1-Brom-4-brommethyl-2-methansulfonyl-benzol

15 9.9 g 1-Brom-2-methansulfonyl-4-methyl-benzol werden in 100 ml Chlorbenzol aufgenommen, 77 mg Benzoylperoxid sowie 7.1 g N-Bromsuccinimid zugegeben und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und 2 mal mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung und 1 mal mit

20 50 ml Wasser gewaschen. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus 80 ml HEP/30 ml EE umkristallisiert und man erhält 6.9 g eines blaßgelben Feststoffs, mp 120-124 °C.
 $R_f(\text{EE/HEP 1:2}) = 0.38$ MS (DCI) : 329 (M + H)⁺

25

c) 2-(4-Brom-2-methansulfonyl-benzyl)-isoindol-1,3-dion

3.0 g 4-Brom-1-brommethyl-2-methanesulfonyl-benzol und 2.0 g Kalium-Phthalimid werden in 30 ml wasserfreiem DMF 1 h bei 100°C gerührt. Man läßt abkühlen, verdünnt mit 200 ml Wasser und röhrt die Suspension 30 Minuten lang bei RT. Das Produkt wird anschließend abfiltriert und man erhält 1.8 g eines farblosen Feststoffs, mp 188-190°C. MS (ES) : 393 (M+H)⁺

d) 4-Brom-2-methansulfonyl-benzylamin

1.8 g 2-(4-Brom-2-methansulfonyl-benzyl)-isoindol-1,3-dion und 1.5 ml

5 Hydrazinhydrat werden in 30 ml EtOH zunächst 1 h bei 60°C gerührt, dann 4 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab und entfernt die flüchtigen Bestandteile des Filtrats im Vakuum. Der Rückstand wird mit 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und erneut feste Bestandteile abfiltriert. Das Solvens des Filtrats wird im Vakuum entfernt und man erhält 1.3 g eines blaßgelben Öls.

10 R_f(EE/MeOH 10:1) = 0.10 MS (DCI) : 264 (M+H)⁺

e) (4-Brom-2-methansulfonyl-benzyl)-[5-fluor-2-(2-methoxy-ethoxy)-benzyl]-amin

1.3 g 4-Brom-2-methansulfonyl-benzylamin und 1.4 ml Triethylamin werden in 20 ml

15 THF (wasserfrei) gelöst und bei 0°C eine Lösung von 1.3 g 2-Brommethyl-4-fluor-1-(2-methoxy-ethoxy)-benzol in 5 ml THF (wasserfrei) zugetropft. 60 h wird bei RT gerührt, anschließend mit 200 ml EE verdünnt und 2 mal mit je 100 ml einer gesättigten wäßrigen Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE liefert 910

20 mg eines farblosen Öls.

R_f(EE) = 0.43

MS (ES) : 446 (M+H)⁺

Die weitere Umsetzung erfolgt analog Beispiel 558 f)-j)

25 f) 4'-{[Benzyl-(thiophen-2-sulfonyl)amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

R_f(EE/MeOH 10:1) = 0.33 IR (CN) : 2174.3 cm⁻¹ MS (ES) : 694 (M+H)⁺

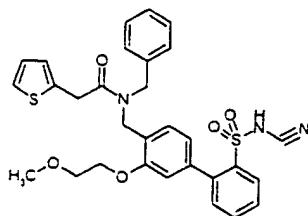
Restaktivität des NCBE bei 10 µM : 12%

30

Die Titelverbindung des Beispiels 560 wird analog Beispiel 558 synthetisiert:

Beispiel 560

5 4'-{[Benzyl-2-(thiophen-2-yl)acetyl-amino]-methyl}-3'-(2-methoxy)ethoxy-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



10 R₁(EE/MeOH 5:1) = 0.36

IR (CN) : 2175.0 cm⁻¹

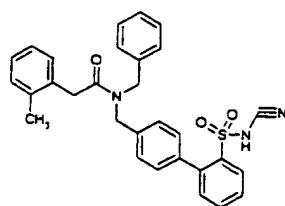
MS (ES) : 597

(M+H)⁺

mp 95°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 µM : 8.0%.

Beispiel 561

15 4'-{[Benzyl-2-(2-methyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



a) 4'-{(Benzylamino-methyl)-biphenyl-2-sulfonsäure-(dimethylamino)methylenamid}

20

4.4 ml Benzylamin werden in 90 ml THF (wasserfrei) gelöst und bei 0°C portionsweise 7.6 g 4'-(Brommethyl)-N-[(dimethylamino)methylen]-(1,1'-biphenyl)-2-sulfonamid (J. Med. Chem. 1995, 38, 2357) zugegeben. 24 h wird bei RT gerührt,

anschließend mit 500 ml EE verdünnt und 2 mal mit je 200 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/MeOH 10:1 liefert 3.8 g eines farblosen Öls.

5 $R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0.25$ MS (FAB) : 408 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

b) o-Tolyl-acetylchlorid

10 4.8 g o-Tolylessigsäure werden in 36 ml SOCl_2 gelöst und 12 h unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Bestandteile werden anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand danach 3 mal jeweils in 50 ml Toluol aufgenommen und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhält 6.6 g einer blaßgelben Flüssigkeit, die ohne Reinigung weiter eingesetzt wird.

15 15 c) 4'-{[Benzyl-2-(2-methyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonsäure-(dimethylamino)methylenamid

20 408 mg 4'-(Benzylamino-methyl)-biphenyl-2-sulfonsäure-(dimethylamino)methylenamid werden in 9 ml CH_2Cl_2 (wasserfrei) gelöst und bei RT zunächst 162 μl Pyridin, dann 220 mg o-Tolyl-acetylchlorid zugegeben. 24 h wird bei RT gerührt, mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und 3 mal mit je 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 2:1 liefert 330 mg eines farblosen Öls.

25 $R_f(\text{EE/HEP } 2:1) = 0.52$ MS (FAB) : 540 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

d) 4'-{[Benzyl-2-(2-methyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonamid

30 320 mg 4'-{[Benzyl-2-(2-methyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonsäure-(dimethylamino)methylenamid werden in 6 ml MeOH gelöst und bei RT 3 ml einer gesättigten wäßrigen HCl-Lösung zugegeben. 8 h wird unter Rückfluß

gekocht und nach dem Abkühlen mit einer 6 N wäßrigen NaOH-Lösung auf pH = 5-6 gestellt. Mit 70 ml Wasser wird verdünnt und 3 mal mit je 70 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 300 mg eines farblosen Öls.

5 R_f(EE) = 0.68 MS (ES) : 485 (M+H)⁺

e) 4'-{[Benzyl-2-(2-methyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

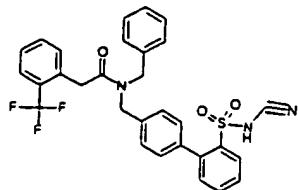
10 280 mg 4'-{[Benzyl-2-(2-methyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonamid und 245 mg K₂CO₃ werden in 6 ml Acetonitril (wasserfrei) gelöst und bei RT 116 µl einer 5 N Lösung von BrCN in Acetonitril zugespritzt. 2 h wird unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen das gesamte Reaktionsgemisch an Kieselgel mit EE/MeOH 10:1 chromatographiert. Man erhält 130 mg eines farblosen Feststoffs,
15 mp 108°C (unter Zersetzung).

R_f(EE/MeOH 10:1) = 0.27 IR (CN) : 2177.0 cm⁻¹ MS (FAB) : 532 (M+Na)⁺
Restaktivität des NCBE bei 10 µM : 16%

20 Die Titelverbindungen der Beispiele 562 bis 568 werden analog Beispiel 561 synthetisiert:

Beispiel 562

25 4'-{[Benzyl-2-(2-trifluormethyl-phenyl)acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



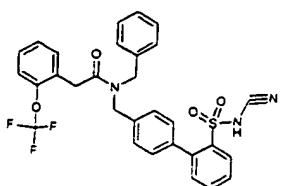
R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.30 IR (CN) : 2178.0 cm^{-1} MS (FAB) : 586 ($M+\text{Na}$) $^+$
 mp 90°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 33%

5

Beispiel 563

4'-(Benzyl-2-(2-trifluormethoxy-phenyl)acetyl-amino)-methyl-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

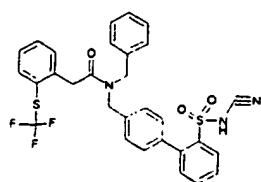
10



R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.26 IR (CN) : 2177.0 cm^{-1} MS (ES) : 580 ($M+\text{H}$) $^+$
 mp 125°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 46%

15 Beispiel 564

4'-(Benzyl-2-(2-trifluormethylthio-phenyl)acetyl-amino)-methyl-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



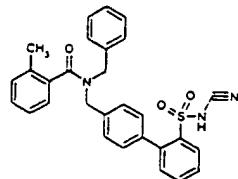
R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.27 IR (CN) : 2176.0 cm^{-1} MS (ES) : 596
 $(M+H)^+$

mp 122°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 23%

5

Beispiel 565

4'-{[Benzyl-2-methylbenzoyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

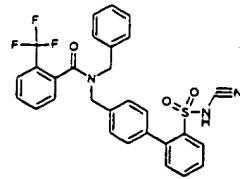


10 R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.22 IR (CN) : 2174.0 cm^{-1} MS (ES) : 496 ($M+H$)⁺
 mp 173°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 42%

Beispiel 566

4'-{[Benzyl-2-trifluormethylbenzoyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid

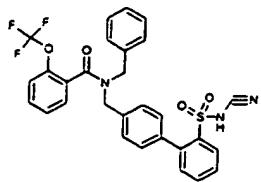
15



R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.20 IR (CN) : 2176.0 cm^{-1} MS (ES) : 550 ($M+H$)⁺
 mp 165°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 72%

20 Beispiel 567

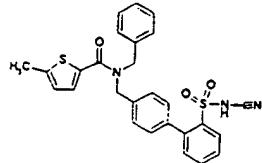
4'-{[Benzyl-2-trifluormethoxybenzoyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.22 IR (CN) : 2176.0 cm^{-1} MS (ES) : 566 ($M+H$)⁺
 mp 160°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 69%

5 Beispiel 568

4'-{[Benzyl-(5-methylthiophen-2-yl)carbonyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-sulfonylcyanamid



10

R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.16 IR (CN) : 2175.0 cm^{-1} MS (FAB) : 524 ($M+Na$)⁺
 mp 166°C (unter Zersetzung). Restaktivität des NCBE bei 10 μM : 70%

Pharmakologische Daten:

15

Inhibition des Na^+ -abhängigen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschers (NCBE) in humanen Endothelzellen

Humane Endothelzellen (ECV-304) wurden aus Kulturflaschen mit Hilfe von
 20 Trypsin/EDTA-Puffer (0,05/0,02% in Phoshatpuffer) abgelöst und nach Zentrifugation (100g, 5 min) in einer gepufferten Salzlösung (mmol/l: 115 NaCl, 20 NH_4Cl , 5 KCl, 1 CaCl_2 , 1 MgSO_4 , 20 N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N-2-ethansulfonsäure (HEPES), 5 Glucose und 1 g/l Rinderserumalbumin; pH 7,4)

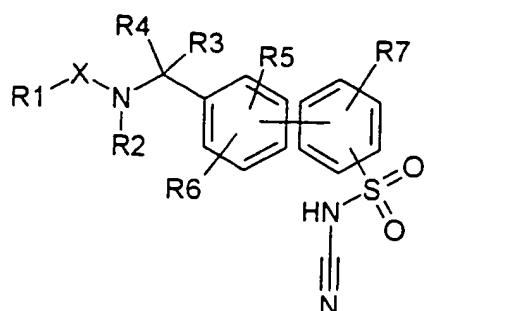
aufgenommen. Diese Zellsuspension wurde mit 5 μ M BCECF-acetoxymethylester für 20 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Zellen gewaschen und in einer Natrium- und Bicarbonat-freien Pufferlösung (mmol/l: 5 HEPES, 133,8 Cholinchlorid, 4,7 KCl, 1,25 MgCl₂, 0,97 K₂HPO₄, 0,23 KH₂PO₄, 5 Glucose; pH 7,4) 5 resuspendiert.

Für die nachfolgende Fluoreszenzmessung im FLIPR (Fluorescent Imaging Plate Reader) wurden pro well einer 96-well-Mikrotiterplatte 100 μ l dieser Zellsuspension mit jeweils 20000 Zellen einpippettiert und diese Mikrotiterplatte zentrifugiert (100g, 5 min). Im FLIPR wurden nun aus einer weiteren vorbereiteten Mikrotiterplatte jeweils 10 100 μ l Pufferlösung entnommen und in jedes der 96 wells der Meßplatte einpippettiert. Dabei wurde für eine 100% Kontrolle, d.h. eine Erholung des intrazellulären pH (pH_i) über den NCBE, eine Bicarbonat-und Natrium-haltige Pufferlösung (mmol/l: 5 HEPES, 93,8 NaCl, 40 NaHCO₃, 4,7 KCl, 1,25 CaCl₂, 1,25 MgCl₂, 0,97 Na₂HPO₄, 0,23 NaH₂PO₄, 5 Glucose; pH 7,4) verwendet, die 50 μ M 15 HOE 642 enthielt. Für eine 0% Kontrolle, d.h. keinerlei pH_i-Erholung, wurde eine Bicarbonat-freie, Natrium-haltige Pufferlösung (mmol/l: 5 HEPES, 133,8 NaCl, 4,7 KCl, 1,25 CaCl₂, 1,25 MgCl₂, 0,97 Na₂HPO₄, 0,23 NaH₂PO₄, 5 Glucose; pH 7,4) eingesetzt, welcher ebenfalls 50 μ M HOE 642 zugefügt waren. Die 20 erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in verschiedenen Konzentrationen der Natrium-und Bicarbonat-haltigen Lösung zugesetzt. Nach Zugabe der Pufferlösungen zu den in der Meßplatte befindlichen farbstoffbeladenen, angesäuerten Zellen wurde der Anstieg der Fluoreszenzintensität, welcher einem Anstieg des pH_i entsprach, in jedem well der Mikrotiterplatte bestimmt. Die Kinetiken wurden dabei über einen Zeitraum von 2 Minuten bei 35°C 25 aufgenommen.

Die Zunahme der Fluoreszenzintensitäten für unterschiedliche Konzentrationen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden auf die beiden Kontrollen bezogen und daraus die Hemmwirkung der Substanzen ermittelt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I),



5

in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
 10 2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;
 3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen; oder
 4. $-C_nH_{2n-nn}-Y$,
 nn Null oder 2; und
 15 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
 5. $-C_nH_{2n-nn}-Y$,
 nn Null oder 2; und
 n 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich 1 ist, wenn nn
 20 gleich 2 ist;
 wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
 $-C_nH_{2n-nn}-$ unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe
 1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;
 25 2. Amino;
 3. $N(R(22)R(23))$;

4. Alkoxycarbonyl;
5. COOR(16);
6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
7. (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-carbonyl;

5

R(2) 1. Wasserstoff;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
3. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

10 4. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen;

5. Alkinyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
6. -C_nH_{2n-nn}-Z,
nn Null oder 2; und
n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

15 7. -C_nH_{2n-nn}-Z,
nn Null oder 2; und
n 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest

20 -C_nH_{2n-nn}- unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;
2. Amino;
3. N(R(22)R(23));

25 4. (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl;

5. COOR(16);
6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(3) und R(4) unabhängig voneinander

30 Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CF₃, -CN, -NO₂, SO₂-R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

5 R(8) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, NR(11)R(12) oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12);

10 R(9) und R(21) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder OR(13);

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen gegebenenfalls substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy; oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder

15 substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12);

R(11), R(12), R(19) und R(20) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl;

20

R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

X Carbonyl, -CO-NH-, -CO-CO- oder Sulfonyl;

25 Y und Z unabhängig voneinander

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;
2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CF₃, SO₂R(18), OR(16), NR(19)R(20), -CN, NO₂ oder CO-R(9) substituiert ist; oder wobei zwei Reste gemeinsam einen

anellierten Heterocyclrest bilden.

3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;
4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12) substituiert ist;
5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, substituiert mit Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;
7. O-R(14);
8. O-R(17);
9. -SO₂-R(14);
10. Arylalkylcarbonyl; oder
11. Heterocyclyl;

15 R(14) und R(17) unabhängig voneinander

1. Wasserstoff;
2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;
3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen;
4. -C_nH_{2n-n} - Phenyl,
- 20 nn Null oder 2; und
- n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CF₃, SO₂R(15), OR(16), NR(11)R(12), -CN, -NO₂ oder CO-R(9); oder

R(15) und R(18) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein
30 bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, oder NR(11)R(12);

100

R(16) 1. Wasserstoff,
 2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy,
 4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome
 5. durch Fluor, ersetzt sind;
 5. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;
 6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
 verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, I, CF₃, NR(19)R(20), -
 CN, NO₂ substituiert ist;

10

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder CO-OR(24);

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder

15 -C_nH_{2n} - Phenyl mit n gleich 1, 2, 3 oder 4;

q unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

20

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der bedeuten:

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
 2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle
 25 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;
 3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen; oder
 4. -C_nH_{2n-nn} -Y,
 nn Null oder 2; und
 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
 30 gleich 2 ist;
 5. -C_nH_{2n-nn} -Y,

nn Null oder 2; und

n 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
 5 $-C_nH_{2n-nn}$ - unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;
2. Amino;
3. NR(22)R(23);
- 10 4. Alkoxy carbonyl;
5. COOR(16);
6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
7. (C_6-C_{14}) -Aryl-(C_1-C_4)-alkyl-carbonyl;

15 R(2) 1. Wasserstoff;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 5 C-Atomen;
3. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;
4. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen;

20 5. Alkinyl mit 2, 3, 4, oder 5 C-Atomen;

6. $-C_nH_{2n-nn}$ -Z,
nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

25 7. $-C_nH_{2n-nn}$ -Z,
nn Null oder 2; und

n 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
 $-C_nH_{2n-nn}$ - unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen;

2. Amino;
3. N(R(22)R(23));
4. (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl;
5. COOR(16);
- 5 6. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(3) und R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen;

10 R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, CF₃, -CN, SO₂-R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

R(8) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, NR(11)R(12) oder

15 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12);

R(9) und R(21) unabhängig voneinander

20 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder OR(13);

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen gegebenenfalls substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy; oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃,
25 Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12);

R(11), R(12), R(19) und R(20) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl;

30 R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

X Carbonyl, -CO-NH-, -CO-CO- oder Sulfonyl;

Y und Z unabhängig voneinander

1. Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
- 5 2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, F, Cl, Br, CF₃, SO₂R(18), OR(16), NR(19)R(20), -CN oder CO-R(9) substituiert ist; oder wobei zwei Reste gemeinsam einen anellierten Heterocyclrest bilden;
- 10 3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;
4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy oder NR(11)R(12) substituiert ist;
- 15 5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, substituiert mit Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
7. O-R(14);
8. O-R(17);
- 20 9. -SO₂-R(14);
10. Arylalkylcarbonyl; oder
11. Heterocyclyl;

R(14) und R(17) unabhängig voneinander

- 25 1. Wasserstoff;
2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
4. -C_nH_{2n-n} - Phenyl,
nn Null oder 2; und
- 30 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, CF₃, SO₂R(15), OR(16), NR(11)R(12), -CN, oder CO-R(9); oder

5

R(15) und R(18) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, oder NR(11)R(12);

10 R(16) 1. Wasserstoff,

2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy,

4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor, ersetzt sind;

15 5. Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NR(19)R(20), -CN, substituiert ist;

20 R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder CO-OR(24);

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder -C_nH_{2n} – Phenyl mit n gleich 1, 2 oder 3;

25

q unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

30 3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 und/oder 2, in der bedeuten:

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen,
 2. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 3. $-C_nH_{2n-nn}$ - Y;

Y 1. Phenyl;
 2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, Cyano, CF_3 , Hydroxy, NO_2 , $SO_2R(18)$, $OR(16)$, SCF_3 , $NR(19)R(20)$, $CO-R(9)$;

10 3. $OR(14)$, oder
 4. $SO_2-R(14)$;
 5. 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
 6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, $OR(16)$, $NR(19)R(20)$ oder $CO-R(9)$ substituiert ist;
 7. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;
 8. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF_3 , CH_3 , Methoxy oder $N(CH_3)_2$ substituiert ist;
 20 9. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

4. $-C_nH_{2n-nn}$ - Y,
 Y 1. Phenyl;
 2. $OR(14)$; oder
 30 3. Heteroaryl;
 nn Null oder 2; und

n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist; worin 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest $-C_nH_{2n-nn}-$ unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

5 1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen, oder Phenylacetyl;

2. Amino;

3. NR(22)R(23); oder

4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

10

R(2) 1. Wasserstoff

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

3. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

4. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;

5. Alkinyl mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen

6. $-C_nH_{2n-nn}-Z;$

Z 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, Br, CF_3 , $SO_2R(18)$, $OR(16)$, Nitro, Cyano, NR(19)R(20), CO-R(9), oder wobei zwei Reste gemeinsam einen Methylendioxy-Rest bilden;

3. 1-Naphthyl, oder 2-Naphthyl;

4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, $OR(16)$, Nitro, Cyano, NR(19)R(20) oder CO-R(9) substituiert ist;

5. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy oder N(CH₃)₂ substituiert ist;

7. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;

5 8. einen wie unter 7. definierten Rest, der mit Phenyl substituiert ist;

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2 oder 3, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

10 7. -C_nH_{2n-nn}-Z,

Z 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, CF₃, SO₂R(18), -OR(16), Nitro, Cyano, NR(19)R(20) oder CO-R(9) substituiert ist;

15 nn Null oder 2; und

n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist; wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest

20 -C_nH_{2n-nn}- unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus der Reihe

1. (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl;

2. COOR(16); oder

3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

25 8. -C_nH_{2n}-OR(17);

n Null, 1, 2 oder 3;

R(3) und R(4)

Wasserstoff oder Methyl;

30 R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, CN, SO₂-R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

R(8) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, N(CH₃)₂ oder

5 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder N(CH₃)₂;

R(9) und R(21) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Methyl oder OR(13);

10

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy, oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder N(CH₃)₂;

15 R(11) und R(12) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl;

R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

20 X Carbonyl, -CO-CO-, -NH-CO- oder Sulfonyl;

R(14) 1. Wasserstoff;

2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

25 4. -C_nH_{2n-n} - Phenyl,

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert

30 ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, CF₃, SO₂R(15), OR(16),

NR(11)R(12), -CN, oder CO-R(9);

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder N(CH₃)₂;

5 R(16) 1. Wasserstoff,
2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert mit (C₁-C₄)-Alkoxy,
4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome
durch Fluor, ersetzt sind;

10 5. Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NR(19)R(20), -
CN, substituiert ist;

15 R(17) 1. Wasserstoff;
2. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
3. Alkenyl mit 2, 3, oder 4 C-Atomen;
4. -C_nH_{2n-n} - Phenyl,
nn Null oder 2; und
20 n Null, 1, 2, 3 oder 4; wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn
gleich 2 ist;
5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
ist mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F,
Cl, Br, CF₃, SO₂R(15), OR(16), NR(11)R(12), -CN, oder CO-R(9); oder

25 R(18) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin ein
bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind, oder NR(11)R(12);

R(19) und R(20) unabhängig voneinander

30 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (C₁-C₄)-Alkanoyl;

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder CO-OR(24);

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder

5 -C_nH_{2n} – Phenyl mit n gleich 1 oder 2;

q unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, in der bedeuten:

R(1) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen,

15 2. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen,

3. -C_nH_{2n-nn} - Y;

Y 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe

20 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, Cyano, CF₃, Hydroxy, NO₂, SO₂R(18), OCH₃, OCF₃, SCF₃, N(CH₃)₂, NH-CO-CH₃, CO-R(9), Phenoxy oder Phenoxy, einfach oder mehrfach substituiert mit Halogen, substituiert ist;

3. OR(14), oder

25 4. SO₂-R(14);

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2, 3 oder 4, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

4. -C_nH_{2n-nn} - Y,

30 Y 1. Phenyl;

2. OR(14); oder

3. Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl;
nn Null oder 2; und
n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;
worin 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest
5 $-C_nH_{2n-nn}$ unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus
der Reihe
1. Aryl mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen; oder
Phenylacetyl;
2. Amino;
10 3. NR(22)R(23); oder
4. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

5. $-C_nH_{2n}$ -Y;
Y 1. 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
15 2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit einem Rest
aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl,
CF₃, SO₂R(18), OCH₃, N(CH₃)₂ oder CO-R(9) substituiert
ist;
3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;
20 vorzugsweise Thienyl, Benzothiophenyl, Indolyl oder
Furyl;
4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest
aus der Reihe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy oder N(CH₃)₂
substituiert ist;
25 5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
n Null, 1, 2, 3 oder 4 ;

6. $-C_nH_{2n}$ -OR(14);
n Null 1 oder 2;

30 R(2) 1. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

2. Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, worin ein bis alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen;

5 4. Alkinyl mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen

5. $-C_nH_{2n-nn}$ - Z;

Z 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, Br, CF_3 , $SO_2R(18)$, $-OCH_3$, $-O(C_2H_4)OCH_3$, Ethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, $N(CH_3)_2$, $-NH-CO-CH_3$, $CO-R(9)$, Phenoxy oder Phenoxy, einfach oder mehrfach substituiert mit Halogen, substituiert ist; oder wobei zwei Reste gemeinsam einen

10 15 Methylendioxy-Rest bilden;

nn Null oder 2; und

n Null, 1, 2 oder 3, wobei n ungleich Null oder 1 ist, wenn nn gleich 2 ist;

20 6. $-C_nH_{2n-nn}$ - Z,

Z 1. Phenyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Phenyl, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, $-OCH_3$, $-O(C_2H_4)OCH_3$, Ethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, $N(CH_3)_2$ oder $CO-R(9)$ substituiert ist;

25 nn Null oder 2; und

n 1, 2 oder 3, wobei n ungleich 1 ist, wenn nn gleich 2 ist; wobei 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome in dem zweiwertigen Rest $-C_nH_{2n-nn}$ - unabhängig voneinander ersetzt sind durch einen Rest aus

30 der Reihe

1. (C_1 - C_4)-Alkoxy carbonyl;
2. COOR(16); oder
3. Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

5 7. $-C_nH_{2n}$ -Z;

Z 1. 1-Naphthyl, oder 2-Naphthyl;

2. einen wie unter 1. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF_3 , $SO_2R(18)$, OCH_3 , $-O(C_2H_4)OCH_3$, Ethoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, $N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$ oder $CO-R(9)$ substituiert ist;

3. Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, vorzugsweise Benzimidazolyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolidine-1-carbonyl-4,5 dihydro-isoxazolyl, Benzofuranyl, beispielsweise 1,3-Dihydro-1-oxo-Benzo[c]furanyl, Quinazolinyl; beispielsweise 3,4-Dihydroquinazolinyl;

4. einen wie unter 3. definierten Rest, der mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF_3 , CH_3 , Methoxy, Hydroxy oder $N(CH_3)_2$ substituiert ist;

5. Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen; vorzugsweise, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder Indanyl;

6. einen wie unter 5. definierten Rest, der mit Phenyl substituiert ist; vorzugsweise Phenylcyclopentyl;

n Null, 1, 2 oder 3;

8. $-C_nH_{2n}$ -OR(17);

n 2 oder 3;

30 R(3) und R(4)

Wasserstoff;

R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, SO₂-R(8), CO-R(21) oder O-R(10);

5

R(8) Methyl oder N(CH₃)₂;

R(9) und R(21) unabhängig voneinander

Wasserstoff, Methyl oder OR(13);

10

R(10) Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, gegebenenfalls substituiert mit Methoxy, oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder N(CH₃)₂;

15 R(13) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

X Carbonyl, -CO-CO-, -NH-CO- oder Sulfonyl;

R(14) 1. Wasserstoff;

20 2. Methyl oder Ethyl;
3. Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Allyl;
4. -C_nH_{2n} - Phenyl mit n gleich Null oder 1;
5. einen wie unter 4. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, CF₃, SO₂R(15), OCH₃, N(CH₃)₂ oder CO-R(9); oder
25 6. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(15) Methyl oder N(CH₃)₂;

30 R(16) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen;

R(17) 1. Wasserstoff;
 2. Methyl;
 3. $-C_nH_{2n}$ - Phenyl mit n gleich Null oder 1;
 4. einen wie unter 3. definierten Rest, wobei der Phenylteil substituiert
 5 ist mit einem Rest aus der Reihe Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F,
 Cl, CF_3 , $SO_2R(15)$, OCH_3 , $N(CH_3)_2$ oder $CO-R(9)$; oder
 5. Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(18) Methyl, CF_3 , Amino oder $N(CH_3)_2$;

10

R(22) und R(23) unabhängig voneinander

Wasserstoff oder $CO-OR(24)$;

R(24) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder

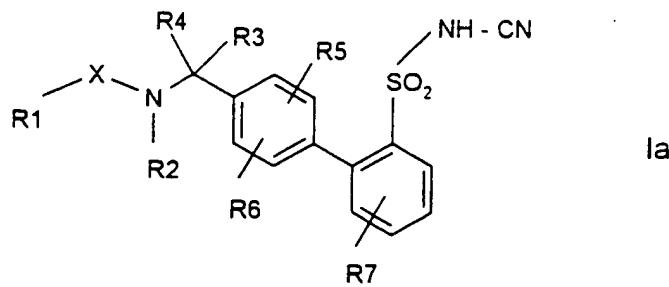
15

$-C_nH_{2n}$ – Phenyl mit n gleich 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,

20 wobei diese eine Verbindungen der Formel Ia darstellen,



worin die Reste X und R(1) bis R(7) die in den Ansprüche 1 bis 4 genannte

25 Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

5 7. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt einer Verbindung der Formel (I) nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon.

10 8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich eine wirksame Menge eines NHE-Inhibitors und/oder eine wirksame Substanz aus einer anderen Herz-Kreislauf-Wirkstoffklasse, und/oder deren physiologisch verträglichen Salze enthält.

15 9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Inhibitor des Natrium-abhängigen Bicarbonat/Chlorid-Austauschers.

20 10. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie und/oder Prophylaxe des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, von durch ischämische Zustände hervorgerufenen Krankheiten, von gestörtem Atemantrieb, von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen, von

25 25. Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt oder in der Behandlung von Schockzuständen, oder zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen oder zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

30 30. 11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der

Therapie und/oder Prophylaxe von Krebs.

12. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 7 und/oder 8 zur Verwendung in der Therapie und/oder Prophylaxe des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, von durch ischämische Zustände hervorgerufenen Krankheiten, von gestörtem Atemantrieb, von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt oder in der Behandlung von Schockzuständen, oder zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen oder zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.
13. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 7 und/oder 8 zur Verwendung in der Therapie und/oder Prophylaxe von Krebs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 99/00724

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07C311/46 C07C311/37 C07D333/24 C07D333/60 C07D209/18
 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | US 5 281 614 A (W.T. ASHTON, ET AL.) 25 January 1994 see column 2 - column 9 --- | 1,6,7 |
| A | US 5 412 097 A (P.K. CHAKRAVARTY, ET AL.) 2 May 1995 see column 2 - column 11; example 15 --- | 1,6,7 |
| A | FR 2 716 883 A (ROUSSELL UCLAF) 8 September 1995 see column 1 - column 6 ----- | 1,6,7 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

1 July 1999

09/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00724

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------|--------------|------------------|
| US 5281614 | A 25-01-1994 | US 5436259 A | 25-07-1995 | CA 2109524 A | 11-11-1992 |
| | | EP 0586513 A | 16-03-1994 | JP 6507642 T | 01-09-1994 |
| | | WO 9220662 A | 26-11-1992 | | |
| US 5412097 | A 02-05-1995 | CA 2062558 A | 09-09-1992 | EP 0503838 A | 16-09-1992 |
| | | JP 1999254 C | 08-12-1995 | JP 4327586 A | 17-11-1992 |
| | | JP 7025758 B | 22-03-1995 | | |
| FR 2716883 | A 08-09-1995 | AU 697659 B | 15-10-1998 | AU 1852395 A | 18-09-1995 |
| | | CA 2184112 A | 08-09-1995 | CN 1147251 A | 09-04-1997 |
| | | EP 0748314 A | 18-12-1996 | WO 9523791 A | 08-09-1995 |
| | | HU 76484 A | 29-09-1997 | JP 9509925 T | 07-10-1997 |
| | | US 5807878 A | 15-09-1998 | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00724

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 6 C07C311/46 C07C311/37 C07D333/24 C07D333/60 C07D209/18
 A61K31/18

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ¹ | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|--|--------------------|
| A | US 5 281 614 A (W.T. ASHTON, ET AL.) 25. Januar 1994 siehe Spalte 2 - Spalte 9 --- | 1,6,7 |
| A | US 5 412 097 A (P.K. CHAKRAVARTY, ET AL.) 2. Mai 1995 siehe Spalte 2 - Spalte 11; Beispiel 15 --- | 1,6,7 |
| A | FR 2 716 883 A (ROUSSELL UCLAF) 8. September 1995 siehe Spalte 1 - Spalte 6 ----- | 1,6,7 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naneliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

1. Juli 1999

09/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00724

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------|-------------------------------|
| US 5281614 | A 25-01-1994 | US 5436259 | A | 25-07-1995 |
| | | CA 2109524 | A | 11-11-1992 |
| | | EP 0586513 | A | 16-03-1994 |
| | | JP 6507642 | T | 01-09-1994 |
| | | WO 9220662 | A | 26-11-1992 |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| US 5412097 | A 02-05-1995 | CA 2062558 | A | 09-09-1992 |
| | | EP 0503838 | A | 16-09-1992 |
| | | JP 1999254 | C | 08-12-1995 |
| | | JP 4327586 | A | 17-11-1992 |
| | | JP 7025758 | B | 22-03-1995 |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| FR 2716883 | A 08-09-1995 | AU 697659 | B | 15-10-1998 |
| | | AU 1852395 | A | 18-09-1995 |
| | | CA 2184112 | A | 08-09-1995 |
| | | CN 1147251 | A | 09-04-1997 |
| | | EP 0748314 | A | 18-12-1996 |
| | | WO 9523791 | A | 08-09-1995 |
| | | HU 76484 | A | 29-09-1997 |
| | | JP 9509925 | T | 07-10-1997 |
| | | US 5807878 | A | 15-09-1998 |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |

THIS PAGE BLANK (USPTO)